N. Fidelman

Basel.
lg 32.

ZUR STEREOCHEMIE

der

CHINA-ALKALOIDE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung

der hohen philosophischen Fakultät der UNIVERSITÄT BASEL

vorgelegt von

NUHIM FIDELMAN

aus CAPRESTI (Bessarabien), RUMÄNIEN

— 1932 —

IMPRIMERIE ET ÉDITION DES DERNIÈRES NOUVELLES

DE COLMAR

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. EMDE und Dr. P. CASPARIS.

Basel, den 10. November 1931.

Prof. Dr. W. MATTHIES,
Dekan.

Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 1931.

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. EMDE ausgeführt.

Meinen verehrten Lehrern, den Herren

Prof. Dr. H. EMDE, Prof. Dr. H. ZÖRNIG,
Vorsteher des Pharmazeutischen Instituts
und Prof. Dr. P. CASPARIS

möchte ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Zur Stereochemie der China-Alkaloide.

Allgemeiner Teil.

Einleitung.

Chinidin, ein rechtsdrehendes Stereomeres des linksdrehenden Chinins, ist bei Malaria tertiana wirksamer als Chinin, während bei anderen Formen der Malaria Chinin dem Chinidin überlegen ist. Weiter beeinflusst Chinidin gewisse Herzkrankheiten spezifisch, z. B. Vorhofflimmern, dagegen wirkt Chinin in diesen Fällen wenig oder gar nicht, wenn ihm auch nach anderer Richtung Wirkungen auf das Herz nicht abgehen. Auch sonst sind bei strukturidentischen, aber stereomeren China-Alkaloiden Verschiedenheiten in der pharmakologischen Wirkung beobachtet worden, so bei Cinchonin und Cinchonidin [1]).

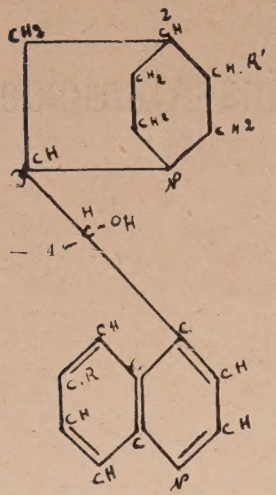
Diese Verschiedenheiten in der Wirkung beruhen auf stereochemischen Verschiedenheiten der betreffenden strukturidentischen Chinaalkaloide. Die Stereochemie der Chinaalkaloide ist im Gegensatze zu ihrer Strukturchemie erst lückenhaft bekannt.

I. Jetziger Stand.

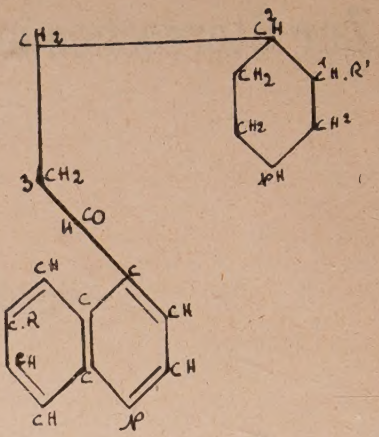
Die zwölf natürlichen Chinaalkaloide, welche die Konstitution (I) haben, lassen sich wie folgt nach struktur- und stereochemischen Gesichtspunkten paarweise in zwei Reihen und zwei Gruppen ordnen (Tabelle 1).

---

1) JOHANNESSOHN, Chinin in der Allgemeinpraxis, Amsterdam *1930*, 187.



(I) *China-Alkaloide.*



(II) *China-Toxine.*

Tabelle I.

Zwölf China-Alkoloide, Formel (I)

Laevogyre Reihe. **Dextrogyre Reihe.**

Gruppe A. Vinylbasen.

R' = - CH : CH_2

1. Paar, $C_{19}H_{22}ON_2$		R = H .			
Cinchonidin	$[\alpha]_D$ - 111°		Cinchonin	$[\alpha]_D$ + 229°	
2. Paar, $C_{19}H_{22}O_2N_2$		R = OH.			
Cuprein	$[\alpha]_D$ - 176°		Cupreidin	$[\alpha]_D$ + ?	
3. Paar, $C_{20}H_{24}O_2N_2$		R = OCH_3			
Chinin	$[\alpha]_D$ - 158°		Chinidin	$[\alpha]_D$ + 224°	

Gruppe B. Hydrobasen.

R' = CH_2. CH_3

4. Paar, $C_{19}H_{24}ON_2$		R = H.			
Hydrocinchonidin	$[\alpha]_D$ - 98°		Hydrocinchonin	$[\alpha]_D$ + 205°	
5. Paar, $C_{19}H_{24}O_2N_2$		R = OH.			
Hydrocuprein	$[\alpha]_D$ - 155°		Hydrocupreidin	$[\alpha]_D$ + 253°	
6. Paar, $C_{20}H_{26}O_2N_2$		R = OCH_3.			
Hydrochinin	$[\alpha]_D$ - 142°		Hydrochinidin	$[\alpha]_D$ + 234°	

Bemerkungen: Die Werte für das spezifische Drehvermögen sind der Literatur entnommen, sie beziehen sich auf freie Basen, meist in alkoholischer Lösung, aber auf streng übereinstimmende Zustände, und sind daher nicht exakt vergleichbar..

In der Konstitutionsformel (I) der China-Alkaloide gelten die Kohlenstoffatome 1, 2, 3 und 4 als asymmetrisch [1]). Die Verschiedenheit zwischen der laevogyren Reihe und dextrogyren Reihe der Tabelle I innerhalb der Paare 1 bis 6, deren Glieder jeweils strukturidentisch sind, beruht also auf verschiedener räumlicher Anordnung an einem oder mehreren dieser Asymmetriezentren.

Schon PASTEUR [2]), der Entdecker der Umlagerung der China-Alkaloide in China-Toxine (Formel II), hat aus dem schwächeren Drehvermögen des Toxins aus Cinchonin, des Cinchonicins, gegenüber dem Ausgangsalkaloide Cinchonin (vergl. Tabelle II) gefolgert, dass bei der Toxin-Umlagerung ein Teil der Asymmetriezentren symmetrisch würde, ein anderer Teil asymmetrisch bliebe, und diesen Schluss auch auf die Toxin-Umlagerung des Chinins zu Chinicin ausgedehnt.

Tabelle II.

Sechs China-Toxine, Formel II.

Gruppe A. Vinyl-Toxine.

1.	Cinchonicin, $C_{19}H_{22}ON_2$ (aus Cinchonidin u. Cinchonin)	$[\alpha]_D$ + 13,7° bis 16,3°	[3])
2.	Cupreicin, $C_{19}H_{22}O_2N_2$ (aus Cuprein und Cupreidin)	$[\alpha]_D$?	
3.	Chinicin, $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (aus Chinin und Chinidin)	$[\alpha]_D$ + 46,5° bis 49,6°	[4])

Gruppe B. Hydro-Toxine.

4.	Hydrocinchonicin, $C_{19}H_{24}ON_2$ (aus Hydrocinchonidin und Hydrocinchonin)	$[\alpha]_D$ + 43°	[5])

1) RABE, A. *373*, 88 (1910), B. *55*, 522 (1922). Ob 2 wirklich asymmetrisch ist oder nur pseudoasymmetrisch, möchten wir ausdrücklich offen lassen. Dagegen kommt unseres Erachtens der Stickstoff des Chinuclidinringes nicht als Asymmetriezentrum in Frage, ausser bei gewissen quartären Ammoniumverbindungen der Chinaalkaloide, die aber in der vorliegenden Mitteilung nicht berücksichtigt werden.

2) C. r. *37*, 110 (1853. A. *88*, 209 (1853).

3) HEIDELBERGER, JACOBS, Americ. *41*, 830 (1919) für das Monohydrochlorid in Wasser, c = 0,80 bis 1,861.

4) Vergl. RABE, Mc MILLAN, B. *43*, 3308 (1910).

5) Experimenteller Teil, Seite 41, für die freie Base in absol. Alkohol, c = 3,3057.

5. Hydrocupreicin, $C_{19}H_{24}O_2N_2$ $[\alpha]_D$ — 5,4° [1])
(aus Hydrocuprein und Hydrocupreidin)
6. Hydrochinicin, $C_{20}H_{26}O_2N_2$ $[\alpha]_D$ — 8,3° [2])
(aus Hydrochinin und Hydrochinidin).

Da die Toxine meist schlecht kristallisieren — ein Teil ist bis jetzt noch nicht in kristallisierter Form erhalten worden — sind die Werte für die spezifische Drehung in Tabelle II wenig genau.

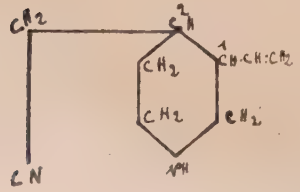
Immerhin ergibt sich aus dem Vergleich von Tabelle II mit Tabelle 1 im Hinblicke auf die Konstitutionsformeln I und II, dass in allen bekannten Fällen bei den Chinaalkaloiden die Asymmetriezentren 1 und 2 zusammen erheblich schwächer drehen als 1 bis 4 zusammen.

Nennt man den Betrag, den die einzelnen Asymmetriezentren 1, 2, 3, 4 in den Chinaalkaloiden (Formel I) zur Gesamtdrehung beisteuern, a, b, c, d, so gilt demgemäss die Ungleichung (1) für sämtliche zwölf Chinaalkaloide der Tabelle I:

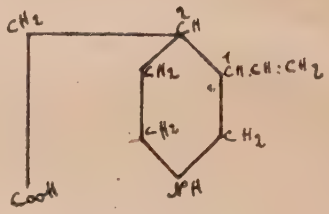
$$(1)\quad (a + b) < (c + d).$$

Die Ungleichung wird bestätigt durch Folgendes:

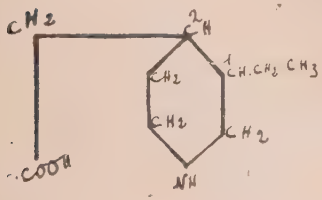
Die Asymmetriezentren 1 und 2 sind ausser in den China-Toxinen (II) die einzigen auch in folgenden Abbauprodukten der Chinaalkaloide (III bis VII), die ebenso wie die China-Toxine die Asymmetriezentren 3 und 4 nicht mehr enthalten:



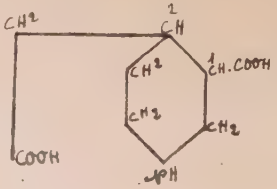
(III) *Merochinen-Nitril.*



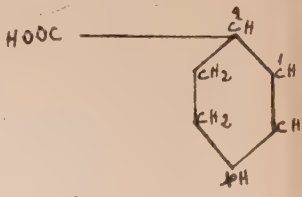
(IV) *Merochinen.*



(V) *Cincholoipon.*



(VI) *Cincholoiponsäure.*



(VII) *Loiponsäure.*

[1]) HEIDELBERGER, JACOBS Americ. 44, 1095 (1922) für das Monhydrobromid in Wasser, c = 0,827.
[2]) wie 1, für Monosulfat in Wasser.

In Tabelle III sind die Werte für das spezifische Drehvermögen dieser Abbauprodukte zusammengestellt; sie beziehen sich zwar nicht auf übereinstimmende Zustände, geben aber doch ein zutreffendes Bild von der Grössenordnung des Drehvermögens.

Tabelle III.

Abbauprodukte der China-Alkaloide:

	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
III Merochinennitril	?	?
IV Merochinen	+ 28,7° [1])	+ 47°
V Cincholoipon	— 5,6° [2])	— 12°
VI Cincholoiponsäure	+ 30° [3])	+ 65°
VII Loiponsäure	rechtsdrehend [4])	

Aus diesen Zahlenwerten und denen der Tabelle (II) im Vergleiche zu (I) ist der Schluss gezogen worden, dass in den Chinaalkaloiden die Asymmetriezentren 1 und 2 zusammen schwach nach rechts drehen. Der Schluss ist anfechtbar, was den Sinn der Drehung angeht, weil sowohl in Tabelle (II) wie (III) auch Linksdrehungen vorkommen, aber er wird im folgenden Abschnitte mit anderen Gründen gestützt. Was die beiden Asymmetriezentren 1 und 2 jedes für sich zur Gesamtdrehung der Chinaalkaloide beitragen, ist sowohl dem Sinne wie dem Zahlenwerte nach noch unbekannt; mit Sicherheit ergibt sich nur aus den Tabellen II und III, dass sie zusammen für sämtliche zwölf Chinaalkaloide der Tabelle I erheblich schwächer drehen als die beiden anderen Asymmetriezentren 3 und 4 zusammen. Das stützt die Ungleichung 1 (s. oben).

P. RABE [5]), der 1907 auf Grund berühmter Arbeiten die von KOENIGS aufgestellte Konstitutionsformel der Chinaalkaloide in die seitdem allgemein anerkannte Formel (1) abgeändert hat, fasste 1910 und nochmals 1922 als Ergebnis seiner stereochemischen Arbeiten über Chinaalkaloide zusammen:

« Cinchonin und Cinchonidin haben in Bezug auf die beiden « Kohlenstoffatome 1 und 2 dieselbe räumliche Anordnung. Die « Stereoisomerie des Paares Cinchonin - Cinchonidin wird durch « die spiegelbildliche Anordnung an 3 verursacht. Ueber die « Anordnung an Kohlenstoffatom 4 sind noch keine bestimmten « Aussagen möglich. »

1) KOENIGS A. *347*, 200 (1906).
2) KOENIGS A. *347*, 212 (1906) fand Linksdrehung für das Hydrochlorid und die freie Aminosäure in Wasser,
KAUFMANN, B. *46*, 1831 (1913) Rechtsdrehung für das Hydrochlorid aber Linksdrehung für das Aethylester-Hydrochlorid in Wasser.
3) SCHNIDERSCHITSCH, M. *10*, 57 (1889) für die freie Aminosäure $C_8H_{13}O_4N.H_2O$ in 4%iger wässeriger Lösung.
4) SKRAUP, M. *17*, 377 (1896).
5) A *373*, 85, (1910); B. *55*, 522 (1922).

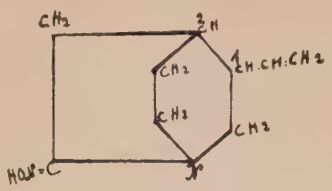
Fast gleichzeitig leiteten KING und PALMER [1]) 1922 folgende Einzeldrehungen für die vier Asymmetriezentren der Chinaalkaloide ab, fussend auf experimentellen Ergebnissen von P. RABE, die zum Teil nur in der Patentliteratur niedergelegt sind :

	1 und 2	3	4
Chinin Hydrochinin	+	—	—
Chinidin Hydrochinidin	+	+	+

A. Ableitungen von RABE [2])

Die Argumentation von P. RABE [2]) ist folgende:

Die Paare Cinchonidin - Chinin und Chinin - Chinidin liefern über die China-Ketone, wobei zu jedem Paar nur **ein** Keton gehört, ein und dasselbe Oximido-Vinyl-Chinuclidin (VIII),



(VIII) *Oximido-Vinyl-Chinuclidin.*

müssen also in Bezug auf die asymmetrischen Kohlenstoffatome 1 und 2 konfigurativ identisch sein.

Weiter liefern die obigen beiden Paare bei der Oxydation und darauffolgender Hydrierung dasselbe Cincholoipon (V) wie das Hydro-Cinchonin, wenn auch Zahlenwerte für die spezifische Drehung von Cincholoiponen verschiedener Herkunft fehlen, und nur die Schmelzpunkte übereinstimmen [3]). Also hat auch höchstwahrscheinlich Hydrocinchonin dieselbe konfigurative Anordnung der asymmetrischen Kohlenstoffatome 1 und 2 wie die beiden Paare Cinchonidin-Cinchonin und Chinidin-Chinin.

Dieser Schluss von RABE wird zwingend durch die Ueberführbarkeit der Vinylblasen, Gruppe A der Tabelle I, in die jeweils zugehörigen Hydrobasen, Gruppe B der Tabelle I, durch katalytische Hydrierung. Hierbei ereignet sich nichts an einem der 4 Asymmetriezentren, also müssen die Hydrobasen für sämtliche vier Asymmetriezentren konfigurativ identisch sein mit den zugehörigen Vinylbasen. Also sind die Hydrobasen der Gruppe B ebenso inbezug auf die Asym-

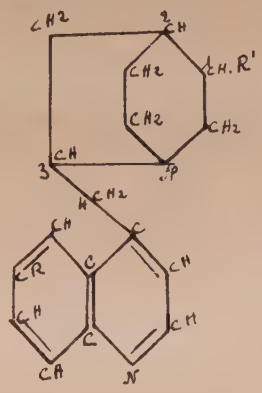
1) Soc. Franç *121*, 2577 (1922).
2) A. *373*, 85 (1910); B. *55*, 522 (1922).
3) SKRAUP, M. *9*, 805, (1888); KOENIGS, A. *347*, 210 (1906); RABE, A. *365*, 364 (1909).

metriezentren 1 und 2 untereinander konfigurativ identisch wie die Vinylblasen der Gruppe A, Tabelle I.

Weiter hat RABE den Befund von KOENIGS [1]) bestätigt, dass die Stereomerie der Paare Cinchonidin-Cinchonin und Chinin-Chinidin erhalten bleibt, wenn man sie nach der Reaktionsfolge a)

a) $>CHOH \rightarrow >CHCl \rightarrow CH_2$

in die Desoxybosen (IX) überführt:



(IX) *Desoxy-Basen.*

Da in den Desoxy-Basen ebenso wie in den Ausgangsalkaloiden die räumliche Anordnung an (1) und (2) die gleiche geblieben, aber 4 als Asymmetriezentrum ausgefallen ist, muss die Isomerie der Desoxy-Basen auf konfigurativer Verschiedenheit an (3) beruhen als einzig noch übrigem betroffenen Asymmetriezentrum.

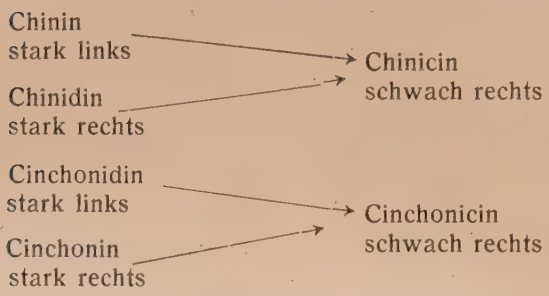
Dieser Schluss wäre zwingend, wenn die Isomerie der Desoxybasen für mindestens ein Paar der Tabelle 1 exakt bewiesen worden wäre.

Das haben aber weder KOENIGS noch RABE getan. Nach den Erfahrungen, die EMDE [2]) mit der Reaktionsfolge a) (oben) in der Ephedringruppe an den Desoxybasen gemacht hat, erhält man die Desoxybasen, selbst wenn man im Gegensatze zu KOENIGS und RABE katalytische, also sehr schonende Methoden zum Austausche des Chlors gegen Wasserstoff benutzt, verunreinigt sowohl mit Hydrolysenprodukten wie mit dimeren Produkten; SCHOEPF [3]) hat ausserdem für die Chlorbasen von RABE bereits nachgewiesen, dass sie durch Anhydrobasen verunreinigt waren. Beides war noch nicht bekannt, als KOENIGS und RABE die Desoxybasen aus Chinaalkaloiden herstellten; sie haben infolgedessen Analysenreinheit gleich optischer Reinheit gesetzt, und die Möglichkeit der Verunreinigung besonders durch dimere Produkte nicht in Betracht gezogen. Daraus, dass RABE [4]) einmal bei der Reduktion einer Chlorbase die hydro-

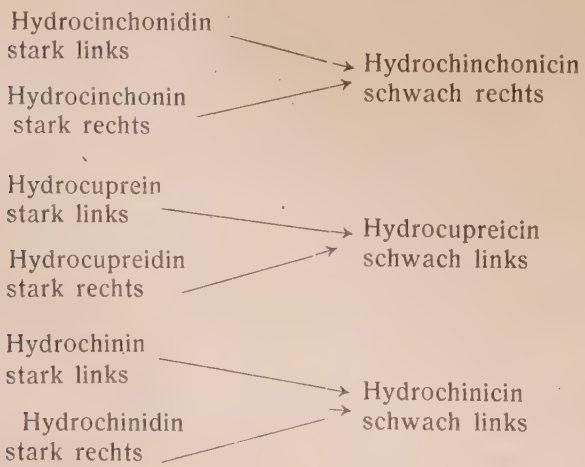
1) Ber. *29*, 273 (1896).
2) Helv. *12*, 365 (1929).
3) A. *465*, 97 (1928) u. zwar 127.
4) A. *373*, 85 (1910) u. zwar 106.

lytische Rückbildung eines Ausgangsalkaloides (Cinchonin) beobachtete, hat er keinen Verdacht gegen die Reinheit seiner Desoxybasen geschöpft, obwohl bei dem hohen Molekulargewichte der Substanzen selbst grösserer Gehalt an Hydroxy-Alkaloiden durch Analyse nicht nachweisbar ist, und natürlich dimere Produkte überhaupt nicht durch Elementar-Analyse angezeigt werden. Also sind die experimentellen Grundlagen für die Schlussfolgerungen auf die Konfiguration des Asymmetriezentrums 3 in den Chinaalkaloiden nicht bedenkenfrei, soweit sie sich auf die Verschiedenheit der Desoxybasen je eines Paares stützen.

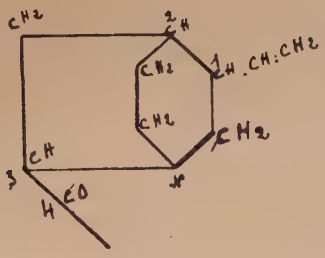
Aus den PASTEURschen Umlagerungen



zieht RABE den zwingenden Schluss, dass beim Uebergange jedes Paares in das zugehörige Toxin (Formel II) die paarweise Diastereomerie deshalb verschwindet, weil die Asymmetrie von 3 und 4 aufgehoben wird, und 1 und 2 konfigurativ identisch sind. Dieser Schluss wird bekräftigt durch folgende, inzwischen durchgeführte Toxinumlagerungen, vergl. Tabelle II, Gruppe B.



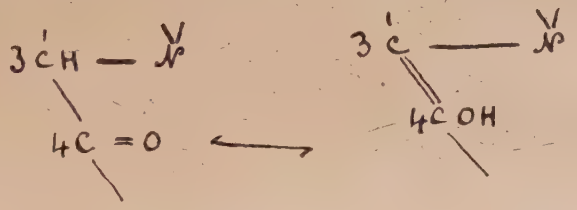
Dass die Chinaketone (Formel X)



(X) *Chinaketone.*

aus dem Paare Cinchonidin-Cinchonin einerseits und Chinin-Chinidin anderseits nicht verschieden, sondern jeweils identisch sind, erklärt RABE durch Keto-Enoltautomerie nach b) womit die Mutarotation

b)

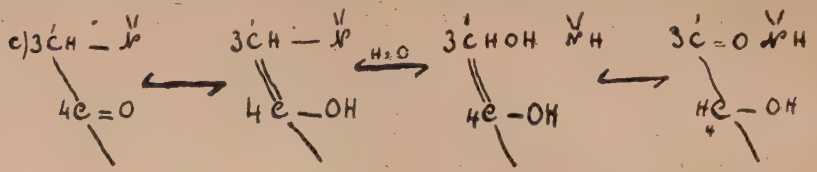


frisch bereiteter Lösungen der Ketone im Einklange steht.

Aber die paarweise Identität der Ketone und deren Mutarotation verträgt sich auch sehr wohl mit der Annahme, dass 3 in den Chinaalkaloiden konfigurativ identisch und nicht verschieden ist, und dass die Verschiedenheit zwischen den laevogyren und dextrogyren Chinaalkaloiden innerhalb der einzelnen Paare, vergl. Tabelle 1, einzig und allein auf konfigurativer Verschiedenheit von 4 beruht. Nur wenn die Mutarotation der Chinaketone einen anderen Anfangswert hätte, wenn zur Herstellung ein laevogyres Alkaloid benutzt worden war, wie wenn man von einem dextrogyren ausgegangen wäre, müsste man konfigurative Verschiedenheit auch am Asymmetriezentrum 3 annehmen. Aber jeweils ist in diesen Fällen, soweit sie untersucht sind, Anfangswert und Verlauf der Mutarotation identisch, gleichgültig, ob das betreffende Chinaketon aus der Links- oder aus der Rechtsreihe stammt.

Uebrigens ist zweifelhaft, ob bei den Chinaketonen die Mutarotation ausschliesslich auf Keto-Enol-Tautomerie im Sinne von b) beruht. Es bleibt im Hinblicke auf das Verhalten von Vinylamin-

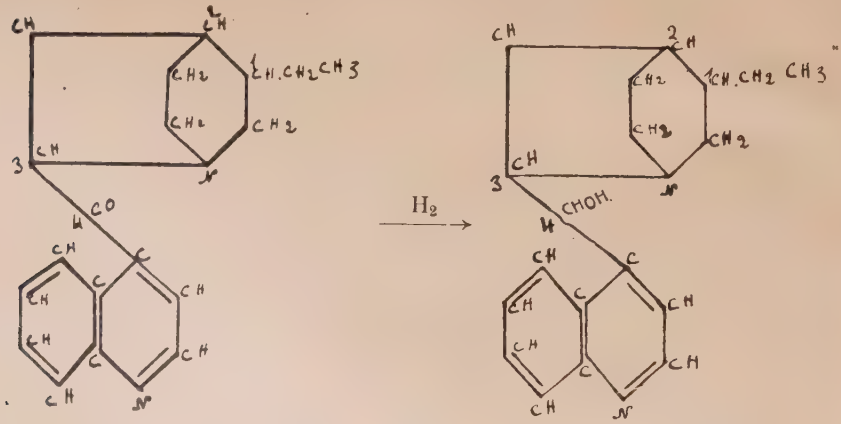
Basen zu untersuchen, ob die Vorgänge nicht komplizierter sind, weil auch die C-N-Bindung mitspielt, etwa nach c) :



Die ausserordentlich schlechten Ausbeuten RABE's bei der Oxydation von Chinaalkaloiden zu Chinaketonen, die in der Grössenordnung nur eines Prozentes liegen, wären so verständlich.

B. Ableitungen von KING und PALMER.

Nach KING und PALMER geben die vier stereochemisch möglichen Alkohole (XII), die bei der Reduktion des Ketons aus Hydrocinchonin, des Hydrocinchoninons (XI), nach D. R. P. 330 813 (ZIMMER & Cie) entstehen, den Schlüssel für den Drehungssinn der vier asymmetrischen Kohlenstoffatome im Hydrocinchonin und Hydrocinchonidin :



(XI) *Hydrocinchoninon.*

(XII) *Vier stereomere Reduktionsprodukte.*

Denn in den vier Alkoholen muss nach KING und PALMER für die Asymmetriezentren 3 und 4 gelten :

4	3
d	d
l	l
d	l
l	d

Von den vier Reduktionsprodukten ist eines als Hydrocinchonin, ein zweites als Hydrocinchonidin identifiziert, aber für die beiden übrigen steht der Konstitutionsbeweis noch aus, und es ist eine blosse Annahme, dass sie mit den beiden ersten strukturidentisch seien. Es ist auch unabhängig von der Strukturisomerie nach c (voriger Abschnitt) möglich, dass die Hydrierung nicht nur die Carbonylgruppe, sondern auch, wie häufig bei Aminoketonen, die benachbarte C. N-Bindung [1]) betroffen hat. Solange das nicht klargestellt ist, können die Schlüsse von KING und PALMER nicht als zwingend gelten.

Die spezifischen Drehungen für die vier Reduktionsprodukte sind nach der Patentschrift :

Hydrocinchonin	+ 190°
Aminoalkohol I	+ 88,5°
Aminoalkohol II	+ 48°
Hydrocinchonidin	— 98°

Die Asymmetriezentren 1 und 2 sind nach dem Vorhergehenden in allen China-Alkaloiden konfigurativ identisch und nach KING und PALMER, sowie nach Abschnitt III, B **zusammen** schwach rechtsdrehend. Also müssen im Hydrocinchonin, da es von den vier Reduktionsprodukten am stärksten nach rechts dreht, 3 und 4 nach rechts drehen, im Hydrocinchonidin, da es als einziges nach links dreht, müssen dagegen 3 und 4 nach links drehen. Dem Schluss RABEs schliessen KING und PALMER sich an, dass 3 in Chinidin und Cinchonin nach rechts, im Chinin und Cinchonidin nach links dreht, und entsprechend in den Hydro-Alkaloiden. Sie folgern weiter, der optische Beitrag von 3 und 4 in den Aminoalkoholen I und II könne an den Desoxybasen nach RABEs Methode geprüft werden, also soll gelten, ohne dass die Prüfung durchgeführt worden wäre:

	1 und 2	3	4
Cinchonin Hydrocinchonin	+	+	+
Cinchonidin Hydrocinchonidin	+	—	—

Auf Chinin und Chinidin ist nach KING und PALMER dieselbe Argumentation nicht anwendbar, weil hier von den vier diastereomeren Amino-Alkoholen, die durch Reduktion von Hydrochininon entstehen sollten, nur zwei bekannt sind, nämlich: Hydrochinin und Hydrochinidin. Aber KING und PALMER ziehen Analogieschlüsse

[1]) Diese C.N-Bindung ist an sich in den Chinaalkaloiden locker, worauf schon MILLER und ROHDE [B. *28*, 1058, (1895)] eindringlich hingewiesen haben. Nach den Feststellungen von EMDE und RUNNE [Arch. Pharm. *249*, 354 (1911)] über die Beeinflussung der Festigkeit einer C.N-Bindung durch eine benachbarte Ketogruppe muss sie in den Chinaketonen noch lockerer sein.

aus den Drehungen der Chinaalkaloide, ihrer Chlorderivate (CHOH → CHCl), und ihrer Desoxybasen, erhalten durch Reduktion der Chlorbasen, nach d):

d) $-\underset{4}{\mathrm{CHOH}}.\ \underset{3}{\mathrm{CH}} \rightarrow \underset{4}{\mathrm{CHCl}}.\ \underset{3}{\mathrm{CH}} \rightarrow \underset{4}{\mathrm{CH_2}} - \underset{3}{\mathrm{CH}}$

auf Grund folgender Tabelle (IV), zusammengestellt nach Literaturangaben:

Tabelle IV.

Chinaalkaloide und zugehörige Chlor- und Desoxybasen.

	Ausgangsalkaloide:	Chlorbasen:	Desoxybasen:
	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$
Chinin	— 158°	+ 60°	— 100°
Hydrochinin	— 142°	+ 43°	— 94°
Cinchonidin	— 111°	+ 78°	— 30°
Hydrocinchonidin	— 98°	—	—
Aethylhydrocuprein	— 144°	+ 38°	— 86°
Chinidin	+ 243°	+ 35°	+ 211°
Hydrochinidin	+ 230°	+ 20°	+ 187°
Cinchonin	+ 224°	+ 56	— 197°
Hydrocinchonin	+ 190°	—	+ 128°

Also besteht nach KING und PALMER [1]) Parallelismus zwischen den laevogyren Chinaalkaloiden einerseits und den dextrogyren anderseits, und der Wechsel in Sinn und Betrag der Drehung bei der Reaktionsfolge (d) sei am besten verständlich bei der Annahme, dass 3 und 4 in laevogyren Alkaloiden beide nach links und in den dextrogyren Alkaloiden beide nach rechts drehen. Dann würde der Dre-

[1]) Sie stützen sich nicht auf eigene experimentelle Arbeiten, sondern auf Literaturangaben, und lassen ausser acht, dass weder für die Chlor- noch für die Desoxybasen der Beweis optischer Reinheit erbracht ist.

hungssinn für 3 und 4 bei den laevogyren Alkaloiden nach (e), bei den dextrogyren nach (f) zu denken sein:

e) - CHOH — CH → -CHCl — CH → $-CH_2$ — CH

(-) (-) (+) (-) (-)

f) - CHOH — CH → -CHCl — CH → $-CH_2$ — CH

(+) (+) (-) (+) (+)

so dass jedesmal beim Ersatz des Hydroxyls durch Chlor WALDENsche Umkehrung einträte.

Hiergegen ist einzuwenden, dass in der Ephedringruppe, deren beide asymmetrischen Kohlenstoffatome α und β den Asymmetriezentren 3 und 4 in den Chinaalkaloiden streng analog sind, beim Ersatz des Hydroxyls durch Chlor zwar zum Teil WALDENsche Umkehr eintritt, zum Teil aber nicht, also jedesmal Gemische von stereomeren Chlorbasen entstehen, und dass die optisch reinen Chlorbasen [1]) jeweils beträchtlich stärker drehen, als die Ausgangshydroxylbasen. Die geringe Drehung der Chlorbasen in Tabelle (IV) gegenüber den zugehörigen Hydroxylbasen deutet mit Sicherheit darauf, dass es sich auch bei den Chlor-Chinaalkaloiden um Gemische handelt; die Original-Literatur führt in keinem Falle den Beweis optischer Reinheit für die Chlorbasen.

Wegen des Desoxybasen sei auf das auf S. 7 und 21 Gesagte, sowie auf den experimentellen Teil verwiesen.

Das Ergebnis der vorstehenden Literaturübersicht ist, dass das bisher über die Stereochemie der Chinaalkaloide Bekannte lückenhaft ist, und die Schlussfolgerungen in wesentlichen Teilen anfechtbar sind, eine Feststellung, die schon KAUFMANN und HUBER [2]) gemacht haben.

II. Eigene Ableitungen.

Wir haben daher die stereochemischen Verhältnisse der Chinaalkaloide und ihrer Derivate von Grund auf neu zu untersuchen be-

---

1) Nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. EMDE racemisieren sich die Chlorbasen in der Ephedringruppe sofort inbezug auf das Asymmetriezentrum -CHCl-, sobald man sie aus ihren Salzen in Freiheit setzt. Infolgedessen ist die optisch reine Chlorbase des Ephedrins bis jetzt nur als Hydrochlorid erhalten worden. Bei den Chlorbasen der Chinaalkaloide hat man bis jetzt nie Bedenken getragen, mit den freien Basen zu operieren.

2) B. *46*, 2915 (1913).

gonnen; die vorliegende Arbeit ist noch nicht erschöpfend, bringt aber gesicherte Teilergebnisse und macht andere wahrscheinlich.

A. Abhängigkeit der Drehung vom Säuregrad.

Die Chinaalkaloide bilden bekanntlich zwei Reihen von Salzen, Mono-Salze mit einem und Di-Salze mit zwei Aequivalenten Säure. Bei den Mono-Salzen ist das Aequivalent Säure an den Stickstoff des Chinuclidinkernes gebunden, weil es wegen der alicyclischen Einfügung stärker basisch ist als der aromatisch eingefügte Stickstoff des Chinolin-Kernes.

Schon früh ist aufgefallen, dass unter gleichen Bedingungen stets die Monosalze erheblich schwächer drehen als die zugehörigen Disalze. Für Cinchonidin-Cinchonin, Chinin-Chinidin u. Hydrochinin- u. Hydrochinidin hat das OUDEMANS [1]) in seinen vorbildlich exakten Experimentalarbeiten über das optische Drehvermögen von Chinaalkaloiden schon vor über 50 Jahren festgestellt. Danach ist das Drehvermögen jener drei Chinaalkaloid-Paare etwas von der Konzentration und Temperatur, stärker von der Art des Lösungsmittels (bei neutralen Lösungsmitteln und den freien Basen), und besonders stark von der Säurestufe (bei wässerigen Lösungen der Salze) abhängig.

Das Maximum der Drehung liegt für Salze starker Säuren, wie Salzsäure, bei etwas mehr Säure als zwei Aequivalenten je Molekel Chinaalkaloid entspricht, für Salze schwacher Säuren, wie Essigsäure, bei einem grossen Ueberschuss von Säure; in beiden Fällen nimmt das Drehvermögen von einem gewissen Punkte an bei wachsender Säurekonzentration wieder ab.

Für das von OUDEMANS und auch sonst noch nicht untersuchte Hydrocinchonidin haben wir den Verlauf der Drehung bei wachsender Salzsäurekonzentration und bei zwei um eine Zehnerpotenz verschiedenen Alkaloidkonzentrationen erstmals ermittelt, vergl. die Doppelkurve am Schlusse der Arbeit.

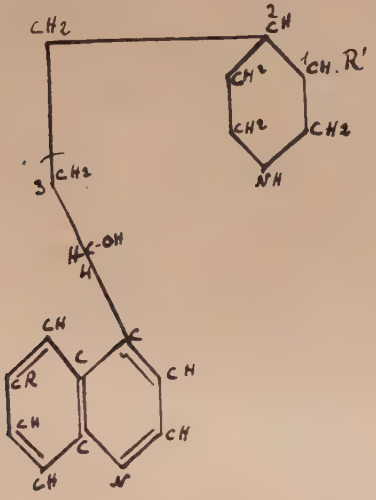
Auch hier liegt das Maximum der Drehung dicht bei zwei Aequivalenten Salzsäure je Mol Alkoloid; das Drehvermögen verdoppelt sich ungefähr beim Anstieg der Säurestufe von Mono- zum Di-Salze und fällt langsam ab, wenn die Säurekonzentration noch weiter wächst, und zwar steiler bei höherer Alkaloidkonzentration.

Auf folgende Weise lässt sich für die Chinaalkaloide diese eigentümliche Abhängigkeit des Drehvermögens von der Säurestufe auf ein bestimmtes Asymmetriezentrum lokalisieren :

---

[1]) z. B. A. *182*, 33 (1876).

Die Chinicinole (Formel XIII), in denen das Asymmetriezentrum 3 symmetrisch geworden ist, zeigen, wie die China-Alkaloide, die



(XIII) *Chinicinole*

gleiche Abhängigkeit des Drehvermögens von der Säurestufe gemäss folgender Tabelle, woraus folgt, dass nicht das asymmetrische Kohlenstoffatom 3 für das Maximum der Doppelkurve verantwortlich ist.

Tabelle V.

Molarrotation der Chinicinole

(berechnet nach HEIDELBERGER und JACOBS, [Americ. *44*, 1102 (1922)].

Bezeichnung des Chinicinols	Base in absolutem Alkohol	Monosalz in Wasser	Di-Salz in Wasser
d-Dihydro-Cinchonicinol	—	+ 212°	—
l-Dihydro-Cinchonicinol	—	— 191°	—
d-O-Aethyl-Dihydro-cupreicinol	+ 343°	+ 307°	+ 620°
d-N-Methyl-O-Aethyl-dihydrocupreicinol	+ 314°	—	—
d-N, O-Diäthyl-cupreicinol	+ 323°	—	—

Bezeichnung des Chinicinols	Base in absolutem Alkohol	Monosalz in Wasser	Di-Salz in Wasser
d-Dihydro-chinicinol	+ 286°	+ 394°	+ 609°
l-Dihydro-Chinicinol	—	—	— 472°
d-N-Methyl-dihydrochinicinol	+ 321°	+ 347°	+ 605°
d-N-Aethyl-Dihydrochinicinol	+ 327°	+ 335°	+ 612°

Dagegen zeigen die **China-Toxine** (Formel II, Tabelle II) keine analoge Abhängigkeit des Drehvermögens von der Säurestufe; wir haben festgestellt, dass Hydrochinicin als Di-Salz in wässeriger Lösung nicht stärker dreht wie als Monosalz, und das gleiche gilt für Literaturangaben über Drehungen und China-Toxinen bei höherer Säurestufe, als einem Aequivalent Säure auf ein Mol Toxin entspricht. Also sind auch die asymmetrischen Kohlenstoffatome 1 und 2 nicht verantwortlich für das Maximum in der Doppelkurve am Schluss der Arbeit, und man ist berechtigt zu folgern:

Das Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolfunktion) in den Chinaalkaloiden spricht auf den Anstieg der Säurestufe vom Mono- zum Di-Salze durch starke Erhöhung der optischen Drehung an.

B. Optische Superposition.

Daraus folgt dann weiter, dass mit grosser Wahrscheinlichkeit dieses Asymmetriezentrum 4 in den Chinaalkaloiden am meisten zur optischen Gesamtdrehung der betreffenden Molekel beiträgt, also ausschlaggebend für die Gesamtdrehung der Molekel ist. Das führt zu der Ungleichung (2) vgl. Seite 4.

$$(2) \qquad d > (a + b + c)$$

Diese Ungleichung wird gestützt durch folgendes:

Die starke Abhängigkeit des Drehvermögens der Chinaalkaloide von der Säurestufe zwingt zu besonderer Vorsicht, will man für Chinaalkaloide das Prinzip der optischen Superposition auswerten.

Wir haben daher, um sicher übereinstimmende Zustände [1]) zu haben, für Auswertung des Prinzips der optischen Superposition in erster Linie die Molarrotation von Di-Salzen in wässeriger Lösung zugrunde gelegt.

Wir fanden, dass die grösstenteils noch unbekannten Dihydrobromide der Chinaalkaloide hervorragend gut kristallisieren und daher leichter optisch rein darstellbar sind als andere Verbindungen.

[1]) EMDE, Helv. *13*, 1049 (1930).

Wir haben von 8 Chinaalkaloiden die Dihydrobromide in optischer Reinheit [1]) hergestellt und erhielten für die Molarrotation folgende Werte in einer Genauigkeit von ± 1 %, wobei die Fehlergrenze sich sowohl auf die Fehler der präparativen Reindarstellung wie auch die der optischen Messung bezieht.

Tabelle VI.

Molarrotation der Dihydrobromide von 8 Chinaalkaloiden in wässeriger Lösung.

c ~ 4.

Laevogyre Reihe	$[M]_D$	Dextrogyre Reihe	$[M]_D$
1. Paar: Cinchonidin	— 513°	Cinchonin	+ 744°
3. Paar: Chinin	— 888°	Chinidin (1)	+ 1021°
4. Paar: Hydrocinchonidin	— 421°	Hydrocinchonin (1)	+ 650°
6. Paar: Hydrochinin	— 745°	Hydrochinidin	+ 953°

Bei jedem Paare ist die Molarrotation des linksdrehenden Alkaloides geringer als die des rechtsdrehenden. Die Differenzen sind folgende :

1. Paar	231°
3. Paar	133°
4. Paar	229°
6. Paar	208°

Deutet man diese Differenz gemäss Ungleichung (2) Seite 16 so, dass man nach zahlreichen Beispielen von HUDSON in der Zuckergruppe die Molarrotation in zwei Teilbeträge zerlegt denkt, nämlich in d, den Teilbetrag des Asymmetriezentrums 4, und in (a + b + c), die Summe der Teilbeträge der Asymmetriezentren 1, 2,3, so ergibt sich für (a + b + c) stets ein niedrigerer Betrag als **für d** gemäss folgender Zusammenstellung :

	Teilbetrag für d	Teilbetrag für (a + b + c)
1. Paar	629°	116°
3. Paar	955°	67°
4. Paar	536°	115°
6. Paar	849°	104°

[1]) Beim Chinidin sind wir nicht sicher, einwandfrei optisch reines Hydrobromid in Händen zu haben, vergl. später, beim Hydrochinidin, das wir sicher in optisch reiner Form hergestellt haben, ist die Säurestufe etwas höher als bei den anderen Dihydrobromiden, für welche die Drehung ohne Zusatz von Bromwasserstoffsäure bestimmt wurde, vergl. experimentellen Teil.

Die Teilbeträge für (a + b + c), also für die Summe der Einzelbeiträge der Asymmetriezentren 1, 2 und 3, zur Gesamtdrehung der Molekel, sind innerhalb der Fehlergrenzen identisch. Nur beim 3. Paar, Chinin-Chinidin fällt der Summenwert etwas aus der Reihe, was vielleicht mit noch nicht vollständiger Reinheit des benutzten Chinidins [1]) zusammenhängt; man sollte im Hinblick auf die Beziehung Cinchonidin-Cinchonin, Tabelle VI, bei der Molarrotation von —888° für Chinin-Dihydrobromid einen höheren Wert als + 1021° für die Molarrotation von Chinidinhydrobromid erwarten. Das wird unter Einsatz grösserer Mengen von anderer Seite geprüft werden; wir verfügten für die vorliegende Arbeit nur über 50 gr. Chinidinbase, allerdings von derjenigen spezifischen Drehung, welche den Höchstwerten der Literatur entspricht. Vergl. ausserdem die Anmerkung 1 auf Seite 17.

Jedenfalls ist der Schluss berechtigt, dass in der laevogyren Reihe der China-Alkaloide das Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolfunktion) linksdrehend, dagegen in der dextrogyren Reihe rechtsdrehend ist, während die übrigen drei Asymmetriezentren 1, 2 und 3 **zusammen** in beiden Reihen nach rechts drehen, und zwar um einen erheblich kleineren Betrag, als jeweils der Einzeldrehung des Asymmetriezentrums 4 entspricht.

Das macht weiter höchstwahrscheinlich, dass die Verschiedenheit zwischen der laevogyren und der dextrogyren Reihe innerhalb der 6 Paare (Tabelle 1) auf konfigurativer Verschiedenheit des Asymmetriezentrums 4 (mit der Carbinolfunktion) beruht, während die übrigen drei Asymmetriezentren bei sämtlichen zwölf Alkaloiden konfigurativ identisch sind. Das kann man so ausdrücken :

Höchstwahrscheinlich sind die natürlichen linksdrehenden China-Alkaloide epimer mit den zugehörigen strukturidentischen, rechtsdrehenden, inbezug auf das asymmetrische Kohlenstoffatom 4 (mit der Carbinolfunktion).

Dazu stimmt ausgezeichnet, dass strukturidentische Chinaalkaloide stets nur in zwei optisch aktiven Formen in der Natur vorkommen, während bei vier Asymmetriezentren 16 verschiedene optisch aktive Isomere für jedes der 6 strukturidentischen Alkaloide (Tab. 1) theoretisch möglich sind.

Das ist nach zahlreichen Analogien in der Gruppe der Alkaloide und bei anderen Gruppen von Naturstoffen kaum anders zu deuten, als dass die linksdrehenden Alkaloide zu den zugehörigen rechtsdrehenden im Verhältnis der Epimerie stehen. Wo aber bei Natur-

[1]) Nach Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. EMDE ist von den vier Haupt-Chinaalkaloiden Chinin, Cinchonidin, Cinchonin, Chinidin, das Chinidin am schwersten auch in der Technik zu reinigen und von seinen Begleitalkaloiden Hydrochinidin, Hydrochinin und Cinchonin gänzlich zu trennen, sobald eine gewisse Reinheitsstufe erreicht ist.

stoffen Epimerie angetroffen wird, bezieht sie sich unseres Wissens stets auf ein asymmetrisches Kohlenstoffatom mit sekundärer Carbinolfunktion. Das macht a priori, unabhängig von speziellen stereochemischen Ableitungen, Epimerie der China-Alkaloide inbezug auf das Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolfunktion) wahrscheinlich.

C. Einfluss der Vinylgruppe.

Aber selbst, wenn man die Frage der Epimerie inbezug auf das asymmetrische Kohlenstoffatom 4 für die Chinaalkaloide noch offen lässt, und die Möglichkeit konfigurativer Verschiedenheit auch für das asymmetrische Kohlenstoffatom 3 zugibt, sicher ist nach den vorhergehenden Abschnitten A und B, dass das Asymmetriezentrum 4 ausschlaggebend ist für die Gesamtdrehung der zwölf China-Alkaloide der Tabelle I.

Damit steht im Einklange der Einfluss der Vinylgruppe auf die Molarrotation, wie es sich nach Tabelle VII aus einem Vergleich der Vinylalkaloide mit den zugehörigen Hydro-Alkaloiden ergibt.

Tabelle VII.

Vergleich der Vinyl- mit den Hydro-Alkaloiden (Dihydrobromide).

Laevogyre Reihe	$[M]_D$	Dextrogyre Reihe	$[M]_D$
Cinchonidin	— 513°	Cinchonin	+ 744°
Hydrocinchonidin	— 421°	Hydrocinchonin	+ 650°
Differenz	92°	Differenz	94°
Chinin	— 888°	Chinidin	+ 1021°
Hydrochinin	— 745°	Hydrochinidin	+ 953°
Differenz	143°	Differenz	68°

In jedem Falle sinkt die Molarrotation, wenn die Vinylgruppe zur Aethylgruppe hydriert wird, also die Exaltation [1]) wegfällt, welche durch die Doppelbindung der Vinylgruppe verursacht wird. Für die methoxylfreien Alkaloide Cinchonidin-Cinchonin ist die Differenz gegenüber der zugehörigen Hydrobase innerhalb der Fehlergrenzen identisch, während der von uns gefundene Betrag für Chinidin-Hydrochinidin aus den oben angeführten Gründen vermutlich zu klein ist;

[1]) H. RUPE, A. *327*, 157 (1903); *369*, 311 (1909); *395*, 136 (1912).

er sollte nicht 68°, sondern etwa 140° wie für Chinin-Hydrochinin betragen.

Nach zahlreichen Analogien in der organischen Chemie beeinflussen sich Substituenten von Ringsystemen nun so, als wenn der Ring nicht vorhanden wäre, sondern die Substituenten unter Ausschaltung des Ringes unmittelbar miteinander verknüpft wären.

Da nun in den Chinaalkaloiden die Asymmetriezentren 1, 2 und 3 **Glieder** des Chinuclidinringes, aber sowohl die Vinylgruppe wie das Asymmetriezentrum 4 **Substituenten** desselben Chinuclidinringes sind, exaltiert die Doppelbindung der Vinylgruppe den Drehungsteilbetrag des Asymmetriezentrums 4 (mit der Carbinolgruppe) als ob der Chinuclidinring dazwischen nicht vorhanden wäre. Da nach dem vorhergehenden Abschnitte dieses Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolgruppe) ausschlaggebend für die Gesamtdrehung ist, und es in der laevogyren Reihe nach links, in der dextrogyren Reihe nach rechts dreht, wirkt in beiden Reihen die Aufhebung der Doppelbindung der Vinylgruppe im Sinne einer Verringerung der Drehung von 4 und damit der Gesamtmolekel, gleichgültig, ob es sich um Links- oder Rechtsdrehung handelt.

D. Einfluss der Methoxylgruppe.

Wie die Vinylgruppe über den Chinuclidinring hinweg in allen Chinaalkaloiden exaltierend auf die Einzeldrehung des Asymmetriezentrums 4, so wirkt analog die Methoxylgruppe über den Chinolinring hinweg in jedem Falle exaltierend auf dasselbe Asymmetriezentrum 4, wie folgende Gegenüberstellung zeigt.

Tabelle VIII.

Vergleich der methoxylhaltigen mit den methoxylfreien China-Alkaloiden (Dihydrobromide).

Laevogyre Reihe	$[M]_D$	Dextrogyre Reihe	$[M]_D$
Chinin	— 888°	Chinidin	+ 1021°
Cinchonidin	— 513°	Cinchonin	+ 744°
Differenz	375°	Differenz	277°
Hydrochinin	— 745°	Hydrochinidin	+ 953°
Hydrocinchonidin	— 421°	Hydrocinchonin	+ 650°
Differenz	324°	Differenz	303°

Das steht in guter Uebereinstimmung mit dem Einflusse der Methoxylgruppe auf die optische Drehung von sekundären Aminen den BETTI [1]) festgestellt hat. Gegenüber H exaltiert jeweils OCH_3 die optische Drehung.

Allerdings hätten wir für die Chinidin-Cinchonin eine höhere Differenz als für Hydrochinidin-Hydrocinchonidin erwartet, weil auch für Chinin-Cinchonidin die Differenz grösser ist als für Hydrochinin-Hydrocinchonidin. Hier kommt wieder die Unsicherheit über die Drehung des Paares Chinidin-Hydrochinidin zur Geltung. Vergl. den vorhergehenden Abschnitt.

Aber auch so spricht die Gegenüberstellung der Tabelle VIII konform mit der in Tabelle VII eindeutig dafür, dass das Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolfunktion) ausschlaggebend ist für die Gesamtdrehung der China-Alkaloide. Der Charakter der optischen Drehung der China-Alkaloide ist damit in der Hauptsache derjenige der sekundären Carbinole, wie ihn W. KUHN, B. *63*, 191 (1930) geschildert hat.

E. Die Desoxybasen.

Sind tatsächlich die laevogyren China-Alkaloide mit den dextrogyren epimer inbezug auf das Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolgruppe), so sollten für die 6 Paare der Tabelle 1 die Desoxybasen jeweils innerhalb der Paare identisch und nicht voneinander verschieden sein.

Dem steht der S. 7 u. f. erörterte Befund von KOENIGS entgegen, den RABE bestätigt hat, vergl. dazu die Tabelle IV S. 12.

Wir haben daher die Desoxybase des Hydrocinchonins nach der Reaktionsfolge a) vergl. S. 7.

a) $> CHOH \rightarrow CHCl \rightarrow CH_2$

aber für die zweite Stufe der Reaktion nach der verbesserten Methode von EMDE [2]) (katalytische Reduktion in gepufferter Lösung) hergestellt und gefunden, dass bereits das Rohprodukt dieselbe spezifische Drehung zeigt, wie sie RABE für seine als rein angesehene Desoxybase angibt, vergl. experimenteller Teil.

Das berechtigt zu den S. 8 geäusserten Bedenken und macht es notwendig, die Desoxybasen mindestens für die Paare Hydrocinchonidin-Hydrocinchonin und Hydrochinin-Hydrochinidin neu und in optischer Reinheit darzustellen. Das liegt aber ausserhalb des Rahmens der vorliegenden Arbeit und wird von anderer Seite geschehen.

F. Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen :

1) Von den vier Asymmetriezentren, die in den China-Alkaloiden (Formel I) angenommen werden, sind 1 und 2, sowie wahrschein-

1) Gazz. *53*, 424 (1923).
2) Helv. *12*, 373 (1929).

lich 3, sowohl bei den links- wie bei den rechtsdrehenden China-Alkaloiden der Tabelle 1 konfigurativ identisch.

2) Der Teilbetrag, den die Asymmetriezentren 1, 2 und 3 zusammen zur Molarrotation der zwölf China-Alkaloide der Tabelle 1 beisteuern, ist geringer als der Teilbetrag des Asymmetriezentrums 4 (mit der Carbinolfunktion) für sich allein.
3) Dieses Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolfunktion) dreht in laevogyren Chinaalkaloiden nach links, in den dextrogyren nach rechts.
4) Wahrscheinlich sind die laevogyren China-Alkaloide mit den dextrogyren epimer inbezug auf das Asymmetriezentrum 4 (mit der Carbinolfunktion), also inbezug auf die übrigen drei Asymmetriezentren 1, 2 und 3, konfigurativ identisch.

Experimenteller Teil.

I

HYDROCINCHONIDIN.

A. Hydrocinchonidin aus Cinchonidin.

Cinchonidin ist ein Neben-Alkaloid des Chinins. Da es mit ihm struktur- und stereo-chemisch bis auf die Methoxylgruppe im Chinolinkern identisch ist, ist es nur schwer vom Chinin zu trennen. Es ist ferner erheblich leichter, technisch Chinin über das Bisulfat cinchonidin frei zu machen, als Cinchonidin über das Tetrasulfat chininfrei [1]).

Nach HESSE [2]) enthielt vor 50 Jahren käufliches Cinchonidinsulfat bis 20 % Chininsulfat; es gibt aber auch heute noch praktisch kein Cinchonidin im Handel, das frei von Chinin wäre. [1])

Das lässt sich durch die Fluorescenzprobe nachweisen: Chinin, als methoxylhaltiges China-Alkaloid, fluoresciert in verdünnter schwefelsaurer oder salpetersaurer Lösung, Cinchonidin nicht; löst man aber Handels-Cinchonidinsulfat in Wasser unter Zusatz von etwas Salpetersäure, so kann man regelmässig Fluorescenz feststellen. Diese Probe ist so empfindlich, dass man die methoxylhaltigen China-Alkaloide mit ihr noch in einer Verdünnung 1 : 100.000 nachweisen kann, wenn man die Fluorescenz unter bestimmten Bedingungen beobachtet. [3])

C. F. BOEHRINGER & Söhne, G. m. b. H., Mannheim-Waldhof, hatte die Freundlichkeit, uns ein Quantum eigens hergestellte chininarme Cinchonidinbase zur Verfügung zu stellen; wir danken ihr dafür auch an dieser Stelle bestens.

100 g davon wurden in 1 Liter 80%igem Alkohol unter Zusatz von soviel Salzsäure (1,19) gelöst, dass die Reaktion sehr schwach sauer gegen Lackmus war, mit 100 g Nikelkatalysator nach RUPE versetzt und in der von RUPE [4]) angegebenen Apparatur bei 0,2 Atm. und gewöhnlicher Temperatur hydriert. In einer halben Stunde wurden 7 Liter, in zwei weiteren Stunden noch 0,5 Liter Wasserstoff aufgenommen, entsprechend der für H_2 auf 1 Mol Cinchonidin berechneten Menge; die Hydrierung war damit beendet.

Die dickliche, tiefgrüne Lösung wurde nach Zusatz von 200 ccm Wasser filtriert, der Katalysator mit verdünnter Salzsäure nachgewaschen, der Alkohol durch Destillation entfernt, die Lösung auf 4 Liter mit Wasser verdünnt und in der Siedehitze mit überschüssi-

---

[1]) Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. EMDE.
[2]) A. *205*, 196 (1880).
[3]) JOHANNESSOHN, Chinin in der allgem. Praxis — Amsterdam *1930*, 21.
[4]) Herrn Prof. RUPE danken wir für die Erlaubnis, seine Apparatur zu benützen, Herrn ENGEL für die Ausführung der Hydrierung.

gem Ammoniak gefällt. Die Base wurde ausgewaschen, bis das Filtrat frei von Chlorionen war, wodurch zugleich auch das Nickel grösstenteils entfernt wurde, in das Monosulfat verwandelt und als solches unter Benutzung von Entfärbungskohle bis zur völligen Weisse und zur Beständigkeit gegen Permanganat umkristallisiert. Das war für die Hauptmenge in einer Kristallisation zu erreichen, da uns eine besonders geeignete aktive Kohle zur Verfügung stand.

Wie die Fluorescenzprobe bewies, enthielt das Hydrocinchonidin dann noch Hydrochinin; die Fluorescenzfarbe von Hydrochinin ist mehr blau als die grünlichblaue des Chinins, also nach dem kurzwelligen Ende des Spektrums verschoben. Zur Trennung versuchten wir Umkristallisieren als Base aus Alkohol und als Tetrasulfat, Tartrat, Hydrochlorid, Dihydrochlorid, Hydrobromid, Dihydrobromid aus Wasser und fanden, dass das Dihydrobromid sich vorzüglich zur Reinigung eignet. Für Laboratoriumsbedingungen kristallisiert man bei kleinen Mengen am besten zuerst die freie Base aus siedendem 96 %igem Alkohol 1 : 20 um, bis die Fluorescenzprobe völlige Freiheit von Hydrochinin beweist. Die hydrochininhaltigen Endfraktionen aus den Mutterlaugen verwandelt man in das prachtvoll kristallisierende Dihydrobromid und kristallisiert dieses etwa 1 : 5 aus höchstens 60° warmem Wasser um, wobei Hydrochinin sich in den Mutterlaugen anreichert. Um das Dihydrobromid des Hydrocinchonidins auf Freiheit von Hydrochinin zu prüfen, verwandelt man eine Probe in die Base und löst sie etwa 1 : 1000 unter Zusatz von wenig Salpetersäure in Wasser, und beobachtet in etwa 20 cm dicker Schicht etwaige Fluorescenz. Das Dihydrobromid selbst fluoresciert, auch wenn es Hydrochinin enthält, in wässeriger Lösung nicht, denn Halogen - Jonen verhindern die Fluorescenz; mit Salpetersäure ist sie intensiver als mit Schwefelsäure.

Bei allen Kristallisationen empfiehlt es sich, mindestens 2 Tage Zeit zu lassen und den Eisschrank zu benutzen.

Die Reinigung über das Dihydrobromid haben wir dann auch für Hydrocinchonin, Hydrochinin und Hydrochinidin, sowie die entsprechenden Vinylbasen brauchbar befunden; sie war bis jetzt unbekannt.

B. Eigenschaften.

Hydrocinchonidinbase kristallisiert aus Alkohol in kurzen, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 237° (unkorr.). HESSE [1]) fand für natürliches Hydrocinchonidin aus Rinde den Schmelzpunkt 229 - 230° (unkorr.). In Wasser ist die Base fast unlöslich, in absolutem Alkohol bei 20° etwa 1 : 200 löslich. Die Bruttoformel $C_{19}H_{24}ON_2$ für Hydrocinchonidin ist durch ältere Analysen besonders des Cinchonidins $C_{19}H_{22}ON_2$ sichergestellt; die oben angegebene quantitative

[1]) A *214*, 1 (1882) und zwar 4.

Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung steht damit im Einklange.

Das optische Drehvermögen beträgt für c = 0,3770 in 99%igem Alkohol

$$[\alpha]_D^{20} = -95{,}8^\circ; \quad [M]_D^{20} = -284^\circ.$$

HESSE [1]) fand $[\alpha]_D^{15} = -98{,}4^\circ$ für c = 2 in 97%igem Alkohol; nach OUDEMANS erhöht Wassergehalt des Alkohols die Drehung der Chinaalkaloide.

Die Drehung ist in analoger Weise von der Säurestufe abhängig, wie OUDEMANS [2]) das für die Hauptchinaalkaloide feststellte. Die folgende Tabelle entspricht den Kurven am Ende der Arbeit; sie gibt die Zahlen für c = 1,1887 (Spalte I) und 11,887 (Spalte II) in wässeriger Salzsäure;

für c = 4,9836 in Wasser + 3 Mol HCl war:

$$[\alpha]_D^{18} = -136{,}6^\circ;$$
$$[M]_D^{18} = -405^\circ.$$

Tabelle VIII.

Abhängigkeit der Drehung von der Säurestufe für Hydrocinchonidinbase in wässeriger Salzsäure.

Mol HCl auf 1 Mol $C_{19}H_{24}ON_2$	$[M]_D^{20}$ I (c = 1,1887)	$[M]_D^{20}$ II (c = 11,887)
1,000	— 283°	— 202°
1,250	— 354°	— 256°
1,500	— 369°	— 312°
1,750	— 401°	— 364°
2,000	— 422°	— 394°
2,250	— 430°	— 401°
2,500	— 429°	—
2,750	— 434°	—
3,000	— 437°	—
3,175	—	— 384°
3,250	— 431°	—
9,000	— 405°	—
20,300	—	— 270°
25,500	— 379°	—
28,000	—	— 242°

1) A *214*, 1 (1882) und zwar 4.
2) A 182, 33 (1876) vergl. THOMSEN, B. *14*, 31 (1881).

Demnach liegt, wie beim Cinchonidin, Cinchonin, Chinin, Chinidin, Hydrochinin und Hydrochinidin auch beim Hydrocinchonidin das Maximum der Drehung bei einer Säurestufe, die wenig mehr als 2 Aequivalenten Säure auf 1 Mol Base entspricht, und durch eben saure Reaktion gegen Kongo gekennzeichnet ist, während wässerige Lösungen der Di-Salze mit genau zwei Aequivalenten Säure auf ein Mol Base eben noch neutral gegen Kongo reagieren. Bei gleicher Säurestufe steigt jeweils das Drehvermögen etwas mit abnehmender Konzentration.

Bemerkenswert ist der steile Anstieg des Drehvermögens von dem Anfangswert bei einem Aequivalent Säure zum Maximum wenig über zwei Aequivalente Säure hinaus, also der aufsteigende Ast der Doppelkurve am Ende der Arbeit.

Für den abfallenden Ast der Kurven, der analog bei sämtlichen Chinaalkaloiden und ihren Derivaten auftritt, hat schon OUDEMANS die Deutung gegeben, dass er auf Dissoziationsvorgänge schliessen lässt, in der heutigen Sprechweise ist dieser Teil der Kurve die Kurve des Jonisationsgrades. Dagegen steht die Deutung für den ansteigenden Ast, den übrigens OUDEMANS für seine Beispiele nicht genauer festgelegt hat, noch aus, vermutlich spielen Assoziationen des Stickstoffs im Chinolinkern mit Wasser dabei eine Rolle. Im allgemeinen Teil ist bewiesen, dass die Carbinolgruppe den Hauptanteil an der Drehung hat; auf die Carbinolgruppe wirken sich die Vorgänge aus, die den Anstieg der Drehung beim Uebergang vom Mono- zum Di-Salz bedingen.

Mono-Hydrochlorid : $C_{19}H_{24}ON_2$, HCl, $2H_2O$.

Aus konzentrierten wässerigen Lösungen — das Salz ist in weniger als der gleichen Gewichtsmenge siedenden Wassers löslich — scheidet sich das Salz in der Wärme ölig ab, verwandelt sich aber langsam in monoklin hemiëdrische Säulen, die beim Verdunstenlassen verdünnter Lösungen bei Zimmertemperatur ohne ölige Zwischenstufe sich bilden. Es verwittert an der Luft teilweise, und gibt das Kristallwasser bei 110° in einer Stunde vollständig ab, nimmt es aber bei gewöhnlicher Temperatur nicht voll wieder auf.

1,0105 g verloren bei 110° 0,0980 g
1,0130 g verloren bei 110° 0,1000 g,

und nahmen bei gewöhnlicher Temperatur 0,0700 g wieder auf

$C_{19}H_{24}ON_2$, HCl, $2H_2O$ Gef. I 9,72 % II 9,87 % H_2O
Ber. 9,62 % H_2O

Für c = 3,9206, bezogen auf wasserfreies Hydrochlorid, in Wasser nach Zusatz von 1 Mol Salzsäure war

$$[\alpha]_D^{18} — 115{,}8°; \quad [M]_D^{18} — 385°.$$

Die Rotationsdispersion [1]) ist normal; die zuletzt angegebene salzsaure Lösung ergab:

Tabelle IX.

Optische Drehung von Hydrocinchonidin

in Wasser + 2 Mol HCl für c = 3,9206, bezogen auf wasserfreies Mono-Hydrochlorid, und 6 Wellenlängen.

Wellenlänge	$[\alpha]^{20}$	$[M]^{20}$
6563	— 87,3°	— 291°
6162	— 103,3°	— 344°
5893	— 116.2°	— 387°
5460,7	— 140°	— 464°
5105,6	— 168°	— 558°
4861	— 192,6°	— 641°

Dagegen ist die optische Drehung des Mono-Hydrochlorides in Wasser **ohne** Säurezusatz erheblich niedriger; verdünnte wässerige Lösungen des Mono-Hydrochlorides sind schwach hydrolytisch gespalten und opalisieren etwas. Die Drehung wurde für die filtrierte Lösung bestimmt. Für c = 3,3498, bezogen auf wasserfreies Mono-Hydrochlorid, in Wasser war

$$[\alpha]_D^{20} \quad — \quad 83{,}8°, \quad [M]_D^{20} \quad — \quad 248°$$

Säurezusatz bis etwa zum Di-Salz wirkt also wie Verkürzung der Wellenlänge. HESSE [2]) fand für wässerige Lösungen des wasserhaltigen Salzes ohne Säurezusatz:

Prozentgehalt	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
2	— 80,4°	— 296°
5	— 66,0°	— 243°
8	— 60,4°	— 223°

Das zugehörige **Chloroplatinat,** durch Ausfällen einer mit Salzsäure angesäuerten wässerigen Lösung des Hydrochlorides mit Platinchlorid erhalten, lässt sich aus siedendem Wasser etwa 1 : 300 umkristallisieren und bildet orangefarbene Nadeln, Schmelzpunkt 272° (Zersetzung) bei langsamen Erhitzen.

---

[1]) Herrn Prof. Dr. RUPE danken wir bestens für die Erlaubnis, seine Apparatur zur Bestimmung der optischen Drehung, bei sechs verschiedenen Wellenlängen haben benutzen zu dürfen.

[2]) A *214*, 15 (1882).

Uebereinstimmend mit HESSE [1]) fand sich der Platingehalt besser auf die Formel C_{20} als C_{19} stimmend; vielleicht enthält das Salz ein Mol Wasser, das es jedoch bei 140° nicht abgibt, selbst nicht bei der Destillation mit Tetrachloräthylen [2]).

0,2387 g hinterliessen beim Glühen 0,0643 g Pt.
0,3123 g hinterliessen beim Glühen 0,0843 g Pt.

$(C_{19}H_{24}ON_2)_2$. H_2PtCl_6 Ber. 27,64 % Pt.
$(C_{20}H_{26}ON_2)$, H_2PtCl_6 Ber. 27,11 % Pt.
$(C_{19}H_{24}ON_2)$, H_2PtCl_6, H_2O Ber. 26,95 % Pt.
Gef. I 26,94 % II 27,00 %.

Das entsprechende **Chloraurat,** analog hergestellt, ist schwerer in Wasser löslich als das Chloroplatinat, und scheidet sich aus siedendem Wasser als Oel ab, das beim Abkühlen erstarrt.

Es scheint gleichfalls Wasser zu enthalten :

0,2650 g hinterliessen beim Glühen 0,1017 g Au
0,5895 g hinterliessen beim Glühen 0,2270 g Au

$C_{19}H_{24}ON_2$, $2HAuCl_4$ $3H_2O$ Ber. 38,28 % Au
Gef. I 38,44; II 38,55 %.

Dihydrochlorid $C_{19}H_{24}ON_2$, $2HCl$, $2H_2O$.

Man löst 50 g Hydrocinchonidinbase im gleichen Gewichte 25 %-iger Salzsäure. Die Lösung scheidet im Eisschrank glashelle, anscheinend monoklin-hemiëdrische Kristalle ab, die an der Luft und im Exsikkator milchig verwittern; aus starkem Alkohol kristallisiert das Salz wasserfrei in Blättchen; 0,6008 g etwas verwitterte Substanz verloren bei 100° 0,0328 g.

$C_{19}H_{24}ON_2$; $2HCl$, $2H_2O$ Ber. 8,89 %
Gef. 5,44 %

0,5730 g, wasserfrei, lieferten 0,4490 g AgCl
0,2984 g, wasserfrei, lieferten 0,2288 g AgCl

$C_{19}H_{24}ON_2$, $2HCl$, Ber. 19,21 % Cl.
Gef. I 19,38 %, II 18,96 % Cl.

Für c = 2,2794 (wasserfrei) in Wasser war

$[\alpha]_D^{19}$ — 112,4°; $[M]_D^{19}$ — 415°.

Mono-Hydrobromid $C_{19}H_{24}ON_2$, HBr, H_2O.

Das Mono-Hydrobromid des Hydrocinchonidins ist kristallisationsfreudiger und weniger leicht wasserlöslich als das Mono-Hydro-

1) A *214*, 8 (1882); vergl. B. *14*, 1683 (1881).
2) Nach PRITZKER und JUNGKUNZ.

chlorid, wenn es auch nicht frei von der Neigung ist, sich aus konzentrierten wässerigen Lösungen in der Wärme zunächst ölig abzuscheiden. Aus warmen, etwa 20 %-igen, wässerigen Lösungen kristallisiert es beim Erkalten in schönen Säulen.

0,8842 g verloren im Vacuum über Schwefelsäure 0,0433 g,
0,8940 g verloren bei 100° 0,0399 g.
$C_{19}H_{24}ON_2$, HBr, H_2O
Ber. 4,56 % H_2O
Gef. I 4,84 % II 4,46 % H_2O

0,2800 g (wasserfrei) lieferten 0,1398 g AgBr.
$C_{19}H_{24}ON_2$, HBr Ber. 21,17 % Br.
Gef. 21,25 % Br.

Für c = 3,3765 (bezogen auf wasserfreies Hydrobromid) in Wasser war:

$[\alpha]_D^{15}$ — 70,2°; $[M]_D^{15}$ — 265°;

für dieselbe Konzentration in Wasser, jedoch unter Zusatz von 1 Mol HBr:

$[\alpha]_D^{15}$ — 109,7°; $[M]_D^{15}$ — 414°;

und für die Konzentration c = 3,0236, unter Zusatz von 2 Mol HBr:

$[\alpha]_D^{15}$ — 107,9°; $[M]_D^{15}$ — 407°.

Das Hydrobromid zeigt also die parallele Abhängigkeit des Drehvermögens von der Säurestufe wie das Hydrochlorid (S. 26).

Hydro-Cinchonidin-Dihydrobromid, $C_{19}H_{24}ON_2$, 2HBr, $2H_2O$.

Löst man Hydrocinchonidinbase oder ihr Mono-Hydrobromid bei höchstens 60° in der zehnfachen Gewichtsmenge 10- oder 25%-iger wässeriger Bromwasserstoffsäure, so kristallisiert beim Erkalten das Dihydrobromid in prächtigen monoklin-hemiëdrischen Kristallen aus. Es ist eine der bestkristallisierenden organischen Substanzen, die es gibt. Die Kristalle zeigen gelbliche Färbung, werden aber, wenn sie das Kristallwasser verlieren, weiss; sie liefern ganz farblose wässerige Lösungen. An der Luft verwittern sie nur langsam, am Licht vertieft sich die Gelbfärbung. Man muss also bei der Darstellung Licht möglichst ausschliessen, und z. B. braune Exsikkatoren und braune Aufbewahrungsflaschen benutzen. Das gilt auch für die Dihydrobromide der übrigen China-Alkaloide.

0,5615 g lufttrockene Substanz verloren bei 100° 0,0425 g.
$C_{19}H_{26}ON_2Br_2$, $2H_2O$ Ber. 7,29 % H_2O
Gef. 7,57 % H_2O.

0,4989 g (wasserfrei) lieferten 0,4122 g AgBr
$C_{19}H_{26}ON_2Br$. Ber. 35,16 % Br
Gef. 35,34 % Br.

Für c = 2,0828, bezogen auf wasserfreies Dihydrobromid, in Wasser war

$$[\alpha]_D^{21} \; -91{,}9°; \quad [M]_D^{21} \; -421°$$

Auf Veranlassung von Herrn Prof. REINHARD hatte Herr Dr. F. SPAENHAUER die Freundlichkeit, von uns gezüchtete prachtvoll ausgebildete Kristalle des Dihydrobromids kristallographisch zu untersuchen; das Ergebnis ist veröffentlicht [1]).

Das Dihybromid des Cinchonidins

haben wir aus optisch reiner Cinchonidinbase, $[\alpha]_D^{17}$ — 110° für c = 1 in 97 Vol %igem Alkohol [2]) analog wie das der Hydrobase hergestellt. Es ist in Wasser etwas schwerer löslich als das der Hydrobase, bei Zimmertemperatur etwa 1 : 10, und kristallisiert daraus mit 1 Mol Kristallwasser. Wir haben es aus Wasser von höchstens 60° bis zur Konstanz der optischen Drehung umkristallisiert.

0,4122 g verloren bei 110° in 2 Stunden 0,0170 g
$C_{19}H_{22}ON_2$, 2HBr, H_2O Ber. 3,80 % H_2O, Gef. 4,12 % H_2O

Für c = 4,2575 (wasserfrei) in Wasser war

$$[\alpha]_D^{20} \; -112{,}5°; \quad [M]_D^{20} \; -513°.$$

Mono-Tartrat des Hydro-Cinchonidins,

$(C_{19}H_{24}ON_2)_2$, $C_4H_6O_6$, $2H_2O$.

Das Monotartrat ist sehr schwer in Wasser löslich und kristallisiert ausgezeichnet in lockeren Nadeln. Man versetzt eine Lösung von 18,5 g (1/20 Mol) reinem Hydrocinchonidinhydrochlorid in 1 Liter Wasser bei Wasserbadtemperatur mit 100 ccm einer Lösung von 400 g Natrium-Kaliumtartrat (Seignettesalz) in 1 Liter Wasser, die mit Weinsäure neutral gegen Lackmus gestellt ist. Auch die Lösung des Hydrochlorides hat man zuvor mit verdünnter Salzsäure auf neutrale oder sehr schwach saure Reaktion gegen Lackmus eingestellt. Die Mischung bleibt zunächst einige Augenblicke klar, scheidet dann aber Monotartrat massenhaft in glänzenden farblosen kurzen Nadeln aus. Man lässt erkalten, saugt scharf ab und wäscht mit kaltem Wasser chlorfrei. Die Ausbeute beträgt über 18 g, ist also fast theo-

[1]) Z. Kristall. 77, 159 (1931).

[2]) Für c = 4,9862 (Base) in Wasser + 3 Mol HCl war $[\alpha]_D^{18}$ — 172,2°; $[M]_D^{18}$ — 507°, während HESSE A. *205*, 199 (1880) für p = 4 in Chloroform $[\alpha]_D^{18}$ — 70°, in Wasser + 3 Mol HCl $[\alpha]_D^{15}$ — 174,6°, $[M]_D^{15}$ — 514° fand.

retisch, die Mutterlauge enthält nur noch so wenig Alkaloid, dass Ammoniak nur einige Flocken davon ausfällt.

Schon bei Zimmertemperatur verwittert das Salz ein wenig, bei 110° gibt es das Kristallwasser in 10 Stunden, aber noch nicht in vier Stunden, völlig ab, ohne dabei Kristallform und Seidenglanz zu verlieren.

0,7785 g verloren in 10 Stunden bei 110° 0,0347 g.

$(C_{19}H_{24}ON_2)_2$, $C_4H_6O_6$, $2H_2O$ Ber. 4,63 % H_2O
Gef. 4,46 % H_2O

Das optische Drehvermögen wurde mit Rücksicht auf die unten erwähnte Analyse von Fabrik-Chinarinde wie folgt bestimmt :

0,7785 g lufttrockenes unverwittertes Tartrat wurden in 6 ccm n/1 - Salzsäure gelöst, mit Wasser auf 20,000 ccm bei 17° aufgefüllt, und $[\alpha]_D$ in 200 mm-Rohr ermittelt zu

I = -8,06°, II = -8,09°, Mittel -8,08°.

Daraus berechnen sich für c = 3,8915 in wässeriger Salzsäure der angegebenen Konzentration

$$[\alpha]_D^{17} = -103{,}8° ; \quad \frac{[M]_D^{17}}{2} = -404°.$$

OUDEMANS [1]) fand für Cinchonidin-Monotartrat, gleichfalls mit 2 Mol Kristallwasser :

	n/1-HCl	H_2O	ad	$[\alpha]_D^{17}$		$\frac{[M]_D^{17}}{2}$	
a	0,4 g	3 ccm	20 ccm	- 131,3°	(- 103,6)	- 511°	(- 403)
b	0,8 g	6 ccm	20 ccm	- 129,8°	(- 102,7)	- 505°	(- 400)
c	1,2 g	9 ccm	20 ccm	- 128,1°	(- 102,3)	- 499°	(- 398)

Die eingeklammerten Zahlen haben wir unter den betreffenden Bedingungen für Hydrocinchonidin-Monotartrat ermittelt.

COMMELIN [2]) fand für ein besonders gereinigtes Cinchonidin-Monotartrat, wasserfrei, bei der Konzentration a von OUDEMANS, s. oben :

$$[\alpha]_D^{17} = -135{,}42° ; \quad \frac{[M]_D^{17}}{2} = -503°.$$

Auf diesen Zahlen, und den entsprechenden für Chinin-Monotartrat, beruht die Chinin- und Cinchonidin-Bestimmung in Chinarinde nach der Methode, die das Kina-Bureau, also praktisch die Gesamt-

[1]) A. *132*, (1876).

[2]) J. W. COMMELIN, de Analyse van de Kinabast, Mededeelingen Kina-Profstation Tjinjirocan, *1912*, N° 1 (Batavia).

heit der Chinarindenpflanzer und Chininfabrikanten, als bindend für den Handel in Fabrik-Chinarinde anerkannt hat und seit etwa zwei Jahrzehnten ausschliesslich benutzt.

Sie nimmt keine Rücksicht auf einen Gehalt an Hydrochinin und Hydrocinchonidin. Beide werden als d-Tartrate mit Chinin und Cinchonidin gefällt, und machen das Resultat in dem Sinne ungenau, dass weniger Chinin und mehr Cinchonidin berechnet werden als tatsächlich vorhanden sind. Da nur der Chiningehalt den Preis bestimmt, wirkt das zugunsten der Chininfabrikanten und zum Nachteile der Chinarindenpflanzer. Wenigstens vom theoretischen Standpunkte aus, denn ob dieser Analysenfehler praktisch zur Geltung kommt, hängt davon ab, ob die Rinden ins Gewicht fallende Mengen Hydrochinin und Hydrocinchonidin enthalten. Das ist aber ebenso wenig bekannt, wie der Gehalt der Chinin-Handelsmarken an Hydrochinin bekannt ist, oder der des Handels-Cinchonidins an Chinin, Hydrochinin und Hydrocinchonidin. So lange die Arzneibücher nicht schärfer als bisher auf Begleit-Hydrobasen prüfen lassen, was durch die quantitative Bestimmung der Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung, oder den Permanganatverbrauch unter bestimmten Bedingungen recht genau möglich wäre, wird diese Fehlerquelle der Analyse auch weiterhin unbeachtet bleiben.

Hydrocinchonidin-Bisulfat $C_{19}H_{24}ON_2$, H_2SO_4, 4 H_2O.

Man löse Hydrocinchoninbase bei 60° in soviel 50%iger wässeriger Schwefelsäure, dass schwach saure Reaktion gegen Kongo besteht, und lässt bei 0° kristallisieren. Das Salz kristallisiert mit 4 Mol Wasser, die teilweise sehr leicht an der Luft abgegeben werden :

0,5354 g lufttrockene Substanz verloren bei 115° 0,0710 g

0,6858 g lufttrockene Substanz verloren bei 115° 0,0898 g

$C_{19}H_{24}ON_2$, H_2SO_4, 4 H_2O Ber. 15,45 % H_2O

Gef. I 13,26 %, II 13,09 %.

Für c = 3,726 (bezogen auf wasserfreie Substanz) betrug

$$[\alpha]_D^{20} = -104° \qquad [M]_D^{20} = -411°.$$

Schon bei 115° zerfliesst das Bisulfat zu einer hellgelben Schmelze. Bei 160° verliert es in 48 Stunden das optische Drehvermögen bis auf einen kleinen Rest, bleibt aber schwach linksdrehend; dabei färbt es sich dunkelbraun. Das so hergestellte Hydrocinchotoxin kristallisierte als freie Base bis jetzt nicht. Auch wenn man beim Erhitzen auf 160° Luft ausschliesst, indem man z. B. 1 g Hydro-Cinchonidin-Bisulfat mit 100 ccm Xylol übergiesst, 60 ccm davon abdestilliert, und diese Operation dreimal wiederholt, erhält man eine tiefbraun gefärbte schwach linksdrehende Schmelze, aus der sich

kein Hydrocinchotoxin in kristallisierter Form gewinnen liess, obwohl es zweifellos darin enthalten ist.

Hydrocinchonidin-Monosulfat, $(C_{19}H_{24}ON_2)_2$, H_2SO_4, $3H_2O$.

Werden wässerige etwa 10%ige Lösungen von Hydrocinchonidinbisulfat in der Hitze mit Ammoniak oder Laugen neutralisiert, so kristallisiert beim Erkalten das Mono-Sulfat in verfilzten äusserst zarten milchigen Nadeln aus, jedoch nicht in Einzelkristallen. Beim Trocknen zieht sich der schwammige Kristallkuchen hornartig zusammen, wie Homocinchonidin-Monosulfat. Von den drei Molekeln Wasser, mit denen das Salz kristallisiert, verwittert ein Teil schon bei gewöhnlicher Temperatur an der Luft.

1,9310 g lufttrockene Substanz verloren bei 100° 0,0465 g und nahmen, entwässert, aus der Luft kein Wasser auf.

$(C_{19}H_{24}ON_2)_2$, H_2SO_4, $3H_2O$ Ber. H_2O 6,98%
Gef. H_2O 6,05%.

Das entwässerte Monosulfat sieht wie Kreidepulver aus; es löst sich bei Zimmertemperatur etwa 1,6 : 100 in Wasser.

In Wasser für c = 1,5576 (wasserfrei) wurden gefunden

$$[\alpha]_D^{22} - 84{,}4°; \quad [M]_D^{22} - 278°,$$

und für c = 2,248 in Wasser (wasserfrei), nach Zusatz von 1 Mol HCl

$$[\alpha]_D^{20} - 119{,}1°; \quad [M]_D^{20} - 411°.$$

C. Umlagerung von Hydrocinchonidin mit Salzsäure.

(Hydrocinchonicin aus Hydrocinchonidin)

HESSE [1]) fand, dass Hydrocinchonidin im Gegensatze zu den Vinyl-Chinaalkaloiden [2]) gegen konzentrierte Salzsäure beständig ist:

« Wird es mit dieser Säure (d = 1,125) im Verhältnisse von 1 : 8
« bis 10 in geschlossenen Röhren 10 Stunden lang auf 160°
« erhitzt, so zeigt sich dann wohl bisweilen ein schwacher Druck
« in den Röhren, der vielleicht von Spuren Chlormethyl herrühren
« mag, die hierbei gebildet werden; entlässt man aber dieses
« Gas und erhitzt man die Röhren noch 20 bis 30 Stunden auf
« 160°, so beobachtet man alsdann keinen Druck mehr in den
« Röhren. Das Hydrocinchonidin erleidet hierbei keine sicht-
« liche Veränderung.

Ob bei diesem Erhitzen mit 25%iger Salzsäure sich das optische Drehvermögen des Hydrocinchonins ändert, hat HESSE nicht untersucht.

Da die den Chinaalkaloiden analogen Ephedrine beim Erhitzen mit der zehnfachen Menge 25%iger Salzsäure schon bei 100° in bestimmter Zeit sterisch [3]) in der Carbinolgruppe umgelagert werden, wobei das optische Drehvermögen des Röhreninhaltes fast verschwindet, ist auch für das Hydrocinchonidin beim Erhitzen mit Salzsäure im Rohr Aenderung des optischen Drehvermögens zu erwarten.

Es wurde daher optisch reine Hydrocinchonidinbase in der Konzentration 10 in 25%iger Salzsäure gelöst, das Drehvermögen bestimmt, im Rohr jeweils 8 Stunden auf 100°, 150° oder 200° erhitzt, und das Drehvermögen erneut bestimmt. Es ergab sich :

bei 100° keine Aenderung des Drehvermögens,
bei 150° Verminderung des Drehvermögens auf weniger als die Hälfte, kein Druck in den Röhren, Dunkelfärbung des Inhalts,
bei 200° teerige Zersetzung, mässiger Druck in den Röhren, Drehvermögen fast verschwunden.

Also rührt der von HESSE gelegentlich beobachtete Druck in den Röhren kaum von Chlormethyl her, für dessen Bildung unter obigen

1) A. *214*, 1 (1882) und zwar 5
2) A. *205*, 323 (1880) ; 230, 65 (1885).
3) Helv. *12* 377 (1929).

Bedingungen die Konstitutionsformel (I, Seite 2) keine Möglichkeit bietet, sondern von einer andern Zersetzung der Base, falls sie frei war von Methoxylbasen. Weiter tritt, entgegen HESSE, schon bei 150° eine sichtliche Veränderung ein, indem sich die Ansätze dunkel färben, und das Drehvermögen der Lösung auf über die Hälfte sinkt; bei 200° geht die Zersetzung schon bis zur Brenzreaktion, und das Drehvermögen der Lösung verschwindet nahezu. Exakter ergeben sich die Aenderungen aus Folgendem :

Die optische Drehung von Hydrocinchonidin, jeweils mit der zehnfachen Gewichtsmenge 25%iger Salzsäure im Rohr erhitzt, Anfangsdrehung $[\alpha]_D$ - 18,27°, ändert sich wie folgt : (200 mm - Rohr)

Temperatur :	Erhitzungsdauer	
	24 Stunden	48 Stunden
100°	— 18,1 °	—
138°	— 16,51°	— 15,33°
150°	— 8,17°	—
160°	— 5,36°	— 0,34°
200°	— 0,24°	—

Also wird Hydrocinchonidin nahezu inaktiviert, wenn man es mit der zehnfachen Gewichtsmenge 25%iger Salzsäure 48 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 160° erhitzt.

Dabei wird es aber nicht etwa zu Hydrocinchonin sterisch umgelagert, sondern es geht zufolge einer Ausweichreaktion im wesentlichen in Hydrocinchonicin (Formel II, Seite 2) über, aber eine gewisse Menge wird zersetzt.

Versuche :

1) 100°, 2 % HCl.

2,500 g Hydrocinchonidinbase in 25 ccm HCl 25 % = (= 6,25 g HCl = 20,3 Mol) gelöst; im 200 mm Rohr, war für D - Licht bei 18°.

$[\alpha]_D = -18{,}265$ für c = 10,033

also $[\alpha]_D^{18} = -91{,}07°$ $[M]^{18} = -269{,}8°$.

Nachdem die Lösung 24 Stunden im Einschmelzrohr im Wasserbade erhitzt worden war, wurden im 200 mm-Rohr

$[\alpha]_D = -18{,}11°$ abgelesen. Also war keine Veränderung innerhalb der Fehlergrenzen der Beobachtung eingetreten.

2) 100°, 38 % HCl (1,19).

2,5000 g + 25 ccm HCl (1,19) = 8,5 g HCl = 28 Mol HCl, c = 10,0033,

$[\alpha]_D$ im 200 mm-Rohr, D-Licht — 16,414° bei 21°, also :

$[\alpha]_D^{21} = -81{,}8°$ $[M]_D^{21} = -242°$

24 Stunden im Einschmelzrohr im Wasserbade erhitzt, jetzt

$[\alpha]_D^{20} = -16{,}409°$, also keine Veränderung innerhalb der Fehlergrenzen der Beobachtung.

Aufarbeitung : Zu 1 : Im Vacuum zur Trockne gebracht, mit Aceton säurefrei gewaschen, nicht umkristallisiert, wässerige Lösung, neutral gegen Kongo, sauer gegen Lackmus :

1,3108 verloren bei 100° in 7 Stunden 0,0322 = 2,46% H_2O; ber. für Hydrocinchonidin-Dihydrochlorid :

$C_{19}H_{24}ON_2$, 2 HCl, H_2O 4,65 %

Für c = 5,0142, bezogen auf wasserfreies Dihydrochlorid, in Wasser $[\alpha]_D^{15}$ = — 110,9° $[M]_D^{15}$ = — 409°,

0,5730 g (wasserfrei) geben 0,4490 g Ag Cl = 19,38 % Cl

Ber. für $C_{19}H_{24}ON_2$, 2HCl (wasserfrei) 19,21 %.

Zahlen für optisch reines Dihydrochlorid

$[\alpha]_D^{19}$ = — 112,4° $[M]_D^{19}$ = — 415° für c = 2,2794,

bezogen auf wasserfreies Dihydrochlorid.

Ergebnis : Das Hydrocinchonidin bleibt unverändert, wenn man es mit der zehnfachen Menge 25%iger Salzsäure 24 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 100° erhitzt.

3) 25 % HCl 200°.

2,500 gr. Hydro-Cinchonidinbase zu 25 ccm in 25%iger HCl gelöst, 8 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 200° erhitzt, schwarze, undurchsichtige Flüssigkeit, wenige Oeltröpfchen an der Oberfläche, beim Oeffnen Druck.

Inhalt aus 2 Rohren (= 5 g Hydro-Cd-Base) mit Wasser nachgespült, im Vacuum an der Kapillare zur Trockne gebracht, keine Kristallisation, schwarzer schmieriger Rückstand, aber mit schwarzer Farbe in Wasser löslich. Lösung auf 100 ccm in Wasser 3 mal mit Entfärbungskohle behandelt, entfärbte sich nicht.

Auf Zusatz von Natronlauge schieden sich schwarze Flokken ab; Aether nahm ein gelblich-braunes Oel auf, das nach Chinolin roch und mit Platinchlorid starke mikrokristalline Fällung gab. Das Oel kristallisierte bei monatelangem Stehen im Eisschrank nicht, auch nicht nach dem Impfen mit kristallisiertem Hydro-Cinchonicin.

2,75 g der in Aether löslichen Base in 18,6 ccm n/1 HCl gelöst, im Pyknometer auf 50 ccm aufgefüllt ; **optisch inaktiv.**

Aus der älteren China-Alkaloid-Literatur ist zu folgern, dass es sich um chinolinartige Zersetzungsprodukte des Hydro-Cinchonidins handeln muss.

Aus diesem Zersetzungsprodukte wurden verschiedene Chloroplatinate erhalten :

I - Smp 222° (Zers.) II - Smp. 207° (Zers.) III - Smp. 265° (Zers.)
0,1977 g Substanz I lieferten 0,0540 g Pt. = 27,32 % Pt.
0,2597 g Substanz II lieferten 0,0747 g Pt. = 28,76 % Pt.
0,2220 g Substanz III lieferten 0,0608 g Pt. = 27,39 % Pt.

Für das Chloroplatinat des Hydro-Cinchonidins $C_{19}H_{24}ON_2$, H_2PtCl_6 berechnen sich 27,64 % Pt., für Hydro-Cinchon-Platinchlorid $C_{19}H_{24}N_2O$, H_2PtCl_6 28,36 % Pt.; die Frage nach der Natur der obigen Chlorplatinate müssen wir offen lassen.

4) 25 % HCl, 150°.

In zwei Einschmelzrohren je 2,5000 g Hydro-Cd-Base, im Pyknometer mit 25%iger HCl auf 25 ccm aufgefüllt, 8 Stunden auf 150° erhitzt, maximal auf 156°, sank vorübergehend auf 136°. Inhalt durchsichtig, aber schwärzlich-braun gefärbt, infolgedessen die Drehung selbst im 50 mm-Rohr und mit Punktlampe (D-Licht) nur auf etwa 1° genau ablesbar : — 2,7° ?

Daher 10 ccm mit 10 ccm Wasser verdünnt, mit Entfärbungskohle behandelt, filtriert, im 200 mm-Rohr bei D-Licht gut ablesbar, da blank und fast farblos.

$(\alpha) =$ — 4,75

Unverdünnt mit Entfärbungskohle behandelt, filtriert, gleichfalls gut ablesbar, 200 mm, D-Licht, α = — 8,17, also sinkt α von — 18,265 auf — 8,17, d. h. auf weniger als die Hälfte.

Aufarbeitung : Die mit Entfärbungskohle behandelte und filtrierte Flüssigkeit im Vacuum der Wasserstrahlpumpe an der Kapillare zur Trockne gebracht, schöne weisse Kristalle. In 100 ccm Wasser gelöst, filtriert, auf dem Wasserbade sehr schwach sauer gegen Lackmus gestellt, schön kristallisiertes Tartrat schied sich auf Zusatz von 25 ccm 40%iger neutraler Seignettesalzlösung aus. Blieb über Nacht stehen, im Glastiegel gesammelt, 3,37 g Tartrate.

Polarisation der Tartrate :

0,6 gr + 6 ccm n/1 HCl ad 25 ccm mit Wasser im 200 mm-Rohr bei D-Licht (α) — 5,140 $[\alpha]_D^{20}$ — 106,5
gegen $[\alpha]_D^{20}$ — 102,7 für reines Monotartrat.

Also handelt es sich um reines Monotartrat des Hydro-Cinchonidins. Filtrat von Tartrat mit Ammoniak heiss gefällt, ölige Fällung, die aber bald fest wurde, sintert bei 138° trübe, bei 180° klargeschmolzen, braun, rechtsdrehend : in Wasser + 2 Mol HCl für c = 3,916 $[\alpha]_D^{20}$ = + 3,8°, also unreines Hydro-Conchonicin.

Die polarisierte Lösung c = 3,916 von der vorigen Seite wurde mit n/1 -NaOH fraktioniert gefällt; die spezifische Drehung der drei Fraktionen in Wasser + 2 Mol HCl war :

	$[\alpha]_D^{20}$	c	Smp.
I	— 92,7°	1,8995	215° — 225° (Bräunung)
II	+ 41,7°	4,1889	115° — 125°
III	+ 46,3°	0,46637	110° — 112°

Also ist der rechtsdrehende Anteil stärker basisch als der linksdrehende (Hydro-Cinchonidin), da die späteren Fraktionen rechtsdrehen. Auch das spricht für Hydro-Cinchonicin, aber durchaus nicht für Hydro-Cinchonin, das schwächer basisch ist als Hydro-Cinchonidin. [1])

Die Mittelfraktion wurde nochmals mit NaOH in 3 Fraktionen zerlegt, die spezifische Drehung für Wasser + 2 Mol HCl betrug :

	$[\alpha]_D^{20}$	c	Smp.
I	+ 33,4°	1,631	115 — 145°
II	+ 45,8°	0,9701	103 — 108°
III	+ 48,9°	0,1635	108° (scharf)

Nach späteren Befunden sind II und III fast reines Hydro-Cinchonicin.

5) 25 % HCl, in Xyloldampf erhitzt.

2,5000 g Hydro-Cinchonidin-Base; optisch rein, ad 25 ccm (Pyknometer) in 25%iger HCl gelöst, 24 Stunden im Einschmelzrohr im Xyloldampf erhitzt = ca. 140°.

Klar, schwacher Stich ins Bläuliche, unfiltriert, Drehung nicht ablesbar, also mit wenig Entfärbungskohle filtriert, $[\alpha]_D$ von — 18,3° nur auf — 16,5° zurückgegangen, aufgearbeitet wie zuvor, zusammen mit dem gleichen Ansatz, jedoch **48** Stunden im Xyloldampf erhitzt, wobei $[\alpha]_D$ von — 18,3 auf — 15,3 zurückging.

Tartrate polarisiert, rein, 5,3 g. Das Filtrat von der Tartratfällung, heiss mit Ammoniak versetzt, gab flockige Fällung, Smp, 220 — 225° unter Braunfärbung für c = 1,929 in Wasser war $[\alpha]_D^{20}$ — 107° also bleibt trotz reichlichen Ueberschusses an Seignette-Salz bei einmaliger Tartratfällung reichlich Hydrocinchonidin in Lösung.

[1]) Privatmitteilung von Herrn Prof. EMDE.

Die Fällung wurde in zwei Fraktionen zerlegt:

	Smp.	$[\alpha]_D$	c	
I	235°	— 139,5°	1,070	Wasser + 2 Mol HCl
II	225°	— 79,1°	0,5849	

6) 25 HCl, 160.

a) 24 Stunden, b) 48 Stunden

Je 5,0000 g Rein-Hydro-Cinchonidin-Base + 50 ccm HCl 25 % (Pipette), $[\alpha]_D$ der Lösung im 200 mm-Rohr bei 21° — 16,38°.

a) nach 24stünd. Erhitzen auf 160° im Einschmelzrohr — 5,35°.

b) nach 48stünd. Erhitzen auf 160° im Einschmelzrohr — 0,34°.

a) Inhalt im Vacuum an der Kapillare zur Trockne, Rückstand schön kristallisiert, in ca 50 ccm Wasser gelöst, mit 5%igem NH_3 heiss gegen Lackmus neutralisiert, heiss mit 20 ccm 40%iger neutraler Seignette-Salzlösung versetzt, in beiden Fällen schön kristallisierte Tartrate, 3,1 g. 0,6 g davon 4 Stunden bei 110° getrocknet, in 6 ccm n/1 HCl und Wasser ad 20 ccm gelöst, zeigte im 200 mm-Rohr $[\alpha]$ — 6,01 statt — 6,1, bestanden also aus reinem Hydrocinchonidinmonotartrat.

Aus dem Filtrat von der Tartratfällung wurde durch heisse Fällung mit Ammoniak eine körnige Base erzielt, für c in Wasser + 2 Mol HCl war $[\alpha]_D^{20}$ + 21°.

Diese Base hatte Smp. 102°, durch Umkristallisieren aus Aceton stieg Smp. auf 112° und änderte sich bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr.

Drehung in absolutem Alkohol c = 2,2839

$[\alpha]_D^{20}$ + 42,9° $[M]_D^{20}$ + 127°

in Wasser + 3 Mol HCl c = 2,1997.

$[\alpha]_D^{20}$ + 38,7° $[M]_D^{20}$ + 114,7°.

Es handelt sich also um reines Hydro-Cinchonicin, vergl. Tabelle II, S. 3.

Ehe diese Base aus Aceton umkristallisiert wurde, wurde sie in Essigester gelöst, der etwas Hydro-Cd-Base ungelöst liess und nochmals der Tartratfällung unterzogen; vor dem Umkristallisieren aus Aceton war für c = 13,6 in n/1 HCl = 2 Mol

$[\alpha]_D^{20}$ = + 27,5°, also schon ziemlich rein, Smp. 102°.

Man kann Hydrocinchonidin und Hydrocinchonicin durch Essigester trennen. Ersteres ist in Essigester schwer, Letzteres leicht löslich, und dann das Hydrocinchonin aus Aceton um-

kristallisieren. Dreimal aus Aceton umkristallisiertes Hydrocinchonicin zeigte für c = 3,3057 in absol. Alkohol.

$[\alpha]_D^{20}$ + 43°, $[M]_D^{20}$ + 127°; genau wie oben

Das **Monohydrochlorid** des Hydrocinchonicins erhält man bei freiwilligem Verdunsten einer alkoholischen Lösung von Hydrocinchonicinbase, die mit alkoholischer Salzsäure gegen Lakmus neutralisiert ist, als Firnis, der beim Verreiben mit Aceton kristallisiert. Smp. 230° unter Rotfärbung.

I 0,3284 g lieferten 0,1401 g AgCl
II 0,6336 g lieferten 0,2732 g AgCl

$C_{19}H_{24}ON_2$, HCl Ber. 10,66 % Cl.
Gef. I 10,55, II 10,67 % Cl.

Für c = 3,9651 in Wasser war
$[\alpha]_D^{20}$ + 42,8° $[M]_D^{20}$ + 142°.

Anhang: **Hydro-Cinchonidin und Bromwasserstoffsäure.**

2,5 g Hydro-Cd-Base + 25 ccm 10%iger HBr gaben bei gewöhnlicher Temperatur schöne und viele Kristalle von Hydro-Cd-Dihydrobromid. Als im Einschmelzrohr erwärmt wurde, trat erst bei etwa 60° Lösung ein. 14 Stunden auf 100° gehalten. Lösung kristallisierte im geschlossenen Rohr im Eisschrank in 4 Tagen bei häufigem Schütteln nicht, aber sofort, als geöffnet und mit wenig Hydro-Cd-Dihydrobromid geimpft. 2,5 g reines Dihydrobromid erhalten. Filtrat, im Vacuum abgedampft, lieferte schöne Kristalle, aus Alkohol umkristallisiert:

0,3396 g	0,1878 g AgBr	=	23,49 % Br.
0,3847 g	0,2142 g AgBr	=	24,28 % Br.
0,8018 g	verloren bei 101° 0,0572 g	=	7,13 %
1,0880 g	verloren bei 101° 0,0747 g	=	6,87 %

Berechn. für Monohydrobromid $C_{19}H_{25}ON_2Br$ 21,17 % Br.
Berechn. für Dihydrobromid $C_{19}H_{26}ON_2Br_2$ 35,34 % Br.

Also verliert Dihydrobromid schon beim Eindampfen im Vacuum einen Teil seines Bromwasserstoffs.

Genau so, als 25%iges H-Br benutzt wurde; 2,4 g Dihydrobromid kristallisiert zurück erhalten, aus Filtrat H-Br haltiges Monohydrobromid.

Drehung des Letzteren: Für c = 2,9812 (wasserfrei) war $[\alpha]_D^{21}$ — 89,5°, während reines Monohydrobromid $[\alpha]_D^{21}$ — 70,2° für c = 3,3765 in Wasser hat.

II

Hydrocinchonin.

A. Darstellung von Hydrocinchonin aus Cinchonin.

Hydrocinchonin $C_{19}H_{24}ON_2$ ist besser bekannt als Hydrocinchonidin; es wird in der älteren Literatur auch Cinchotin, Cinchonifin und Pseudo-Cinchonin genannt.

Hydrocinchonin findet sich in den meisten Chinarindenarten, und ist ein normaler Bestandteil des Handels-Cinchonins [1]). Wie Hydrocinchonidin aus Handels-Cinchonidin, kann Hydrocinchonin aus Handelscinchonin hergestellt werden, indem man letzteres aus Alkohol umkristallisiert und die löslichen Anteile, in denen sich Hydrocinchonin anreichert, bei 0° in schwefelsaurer Lösung mit Permanganat oxydiert. Dabei bleibt Hydrocinchonin im Wesentlichen unangegriffen, während die Vinylgruppe des Cinchonins in die Carboxylgruppe übergeführt wird, wodurch die Aminosäure Cinchotenin entsteht. Aus dem Filtrat kann Hydrocinchonin ausgefällt werden, während Cinchotin in Lösung bleibt.

Bequemer und ergiebiger ist es jedoch, Hydrocinchonin durch katalytische Hydrierung aus Cinchonin herzustellen [2]). Wir haben so, ganz analog dem Hydrocinchonidin aus Cinchonidin, Hydrocinchonin sowohl aus Handels-Cinchonin wie aus optisch reinem Cinchonin hergestellt, und zwar sowohl mit Palladium- wie mit Nickelkatalysator [3]). Die Reinigung ist analog der des Hydrocinchonidins. Im besonderen zeichnet sich auch beim Hydrocinchonin das Hydrobromid durch hervorragende Kristallisationsfähigkeit aus und eignet sich gut zur Reinigung.

B. Eigenschaften.

Base Smp. 266° (Zers.; Berl — Block), optisch reine Hydrocinchoninbase, sechsmal als Dihydrobromid aus Wasser, dann noch zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert, bei 110° getrocknet:

1,0020 g, in 10,2 ccm n/1 — Salzsäure (= 3 Mol HCl auf 1 Mol Base) gelöst, mit Wasser zu 20,0050 ccm bei 20° aufgefüllt, mithin c = 5,009, zeigten im 200 mm Rohr bei 20° und D-Licht (α)= + 22,05

---

1) *HESSE*, A., *166*, 256 (1873); *300*, 46 (1898); *FORST* und *BOEHRINGER*, B. *14*, 436 (1881); *15*, 520 (1882).

2) *HEIDELBERGER* und *JACOBS*, Americ. *41*, 817 (1919).

3) Auch hier wieder haben uns die Herren Prof. RUPE und ENGEL zu bestem Dank verpflichtet.

also $[\alpha]_D^{20}$ + 220,1° [1]); $[M]_D^{20}$ + 652°. Für die freie Base, c = 0,30994 in absol. Alkohol war :

$$[\alpha]_D^{20} + 150{,}5°; \quad [M]_D^{20} + 446°.$$

Hydro-Cinchonin-Monohydrochlorid kristallisiert aus Wasser, in dem es bei 20° etwas 1 : 60 löslich ist, in derben schief abgeschnittenen Säulen mit 1½ Mol Wasser, die an der Luft leicht verwittern (Smp. 225°, wasserfrei), 0,4873 lufttrockene Substanz verloren bei 110° 0,0388 g und nahmen bei Zimmertemperatur an der Luft 0,0360 g wieder auf

$C_{19}H_{24}ON_2$, HCl, $1\frac{1}{2}$ H_2O

Ber. 7,51 % H_2O
Gef. 7,96 % H_2O (Verlust)
7,43 % H_2O (Aufnahme)

Hydro-Cinchonin-Monohydrochlorid :

0,3553 g Substanz lieferten 0,1528 g AgCl
0,3747 g Substanz lieferten 0,1618 g AgCl
$C_{19}H_{24}ON_2$ HCl Ber. 10,66 % Cl
Gef. I 10,64, II 10,68 % Cl.

Für c = 1,6281 (für wasserfreies Mono-Hydrochlorid) in Wasser war $[\alpha]_D^{20}$ + 154,7°; $[M]_D^{20}$ + 515°.

Hydro-Cinchonin-Dihydrobromid.

Löst man 15 g reine Hydro-Cinchonin-Base bei höchstens 60° in 33 g 25%-iger Bromwasserstoff-Säure oder 36 g Base in 196 g 10%-iger Bromwasserstoffsäure, so erhält man das Dihydrobromid nach zweitägigem Verweilen im Eisschrank in guter Ausbeute. Aus Wasser kristallisiert es ohne Kristallwasser; das Kristallisationsvermögen ist vortrefflich.

I — 0,2470 g Substanz lieferten 0,2020 g AgBr
II — 0,7340 g Substanz lieferten 0,6000 g AgBr
$C_{19}H_{24}ON_2$, 2HBr Ber. 34,89 % Br.
Gef. I 34,81 II 34,79 % Br.

---

1) *JUNGFLEISCH, LEGER* fanden (C. r. *118*, 536).

2 HCl + Wasser p = 1 $[\alpha]_D^{17}$ + 228,9°
2 HCl + Wasser p = 1,5 α_D^{17} + 225,13°
4 HCl + Wasser p = 1 α_D^{17} + 226,3°

(Für einmal aus Wasser umkristallisierte Substanz).

Für c = 5,0096 g in Wasser war

$[\alpha]_D^{16}$ + 145,2°, $[M]_D^{16}$ + 665°

Durch sechsmaliges Umkristallisieren aus Wasser sinkt das Drehvermögen nur unwesentlich; für c = 5,0223 g war dann in Wasser

$[\alpha]_D^{20}$ + 142°, $[M]_D^{20}$ + 650°

Das entsprechende **Dihydrobromid des Cinchonins** haben wir analog dem des Hydrocinchonins aus optisch reiner Cinchoninbase, $[\alpha]_D^{17}$ = + 229° für c = 1 in 97 Vol %igem Alkohol hergestellt. Es kristallisiert aus Wasser wie die Hydro-Verbindung wasserfrei in prächtigen vielflächigen Kristallen und ist etwas schwerer löslich als diese. Wir haben es bis zur Konstanz der optischen Drehung aus Wasser von höchstens 60° umkristallisiert.

0,2927 g Substanz lieferten 0,2418 g AgBr
0,5516 g Substanz lieferten 0,4565 g AgBr

$C_{19}H_{22}ON_2$, 2HBr. Ber. 35,05 % Br.
Gef. I 35,15; II 35,22 % Br.

Für c = 4,2355 g in Wasser war $[\alpha]_D^{20}$ + 163,2°; $[M]_D^{20}$ + 744°.

C. Desoxy-Dihydro-Cinchonin

aus

Hydrocinchonin.

Desoxybasen der Chinaalkaloide

(Formel IX, Seite 7).

sind erstmals von COMSTOCK und KOENIGS [1]) so hergestellt worden, dass die Hydroxylgruppe mittels Phosphorpentachlorid durch Chlor, und dieses gegen Wasserstoff ausgetauscht wurde.

Für die Halogenierung wurden Phosphoroxychlorid, später Chloroform als Lösungsmittel gewählt; Reduktionsmittel für den Ersatz des Chlors waren Eisenfeile und Wasser bei mehrtägiger Einwirkung.

Auch RABE [2]) hat so gearbeitet; eine Tabelle der bis jetzt bekannten Desoxybasen findet sich unter N° IV, S. 12.

Wir haben zunächst versucht, im Hydrocinchonidin das Hydroxyl mittels Phosphorpentabromids durch Brom zu ersetzen, wie das EMDE [3]) in der Ephedringruppe durchgeführt hat;

23 g feingepulvertes Hydro-Cinchonidin-Dihydrobromid, bei 100° getrocknet, trugen wir in eine Suspension von 30 g feingepulvertem Phosphorpentabromid in 200 g absolutem Chloroform ein, ohne zu kühlen. Dabei trat keine wesentliche Erwärmung ein und es entwickelte sich nur wenig Bromwasserstoff; das Dihydrobromid ging zum kleineren Teile in Lösung, zum grösseren ballte es sich mit dem Phosphorpentabromid krümelig-harzig zusammen. Als die Mischung dann bei Zimmertemperatur eine Stunde lang auf der Maschine geschüttelt wurde, wurde das krümelig-harzig Ungelöste grösstenteils kristallinisch. Es entstand kein Bromwasserstoffdruck in der Glasstöpselflasche, die für den Versuch benutzt wurde. Das gelbe Reaktionsprodukt wurde abgesogen und mit absolutem Chloroform nachgewaschen; das Gewicht betrug nach dem Trocknen 30 g. Es war in Wasser unlöslich und verharzte in Berührung mit Wasser. Es lässt sich jedoch aus absolutem Alkohol umkristallisieren; dabei entweicht Bromäthyl, das Produkt verliert die gelbe Farbe und wird wasserlöslich. Bromgehalt und optische Drehung stimmen dann auf Hydro-Cinchonidin-Dihydrobromid, also auf unverändertes Ausgangsmaterial. Demnach war unter den obigen Bedingungen die Hydroxylgruppe nicht durch Brom ersetzt worden, sondern es hatte sich nur eine gelbgefärbte, in Chloroform und in Wasser schwerlösliche bromhaltige Verbindung gebildet.

Analog verlief ein Versuch mit 19 g feingepulvertem Hydro-Cinchonin-Dihydrobromid, 50 g Phosphorpentabromid und 200 g abso-

---

[1]) Comstock und KOENIGS B. 25, 1545 (1892).
[2]) *RABE* A. 373, 101 (1910).
[3]) EMDE, Helv. *12* (1929).

lutem Chloroform; es gelingt nicht, auf diese Weise bei Zimmertemperatur die Hydroxylgruppe durch Brom zu ersetzen, auch wenn man 48 Stunden einwirken lässt und dann noch 6 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflusskühlung erhitzt.

Wir haben daher Chlor-Hydro-Cinchonin so hergestellt, wie COMSTOCKS und KOENIGS [1]) die entsprechende Cinchoninverbindung hergestellt haben.

25 g bei 110° getrocknetes Hydro-Cinchonin-Monohydrochlorid wurden bei Zimmertemperatur in 300 g absolutem Chloroform gelöst. Die Lösung wurde zu 35 g fein zerriebenem, mit absolutem Chloroform übergossenem Phosphorpentachlorid hinzugegeben. Dabei erwärmte sich das Gemisch zu gelindem Sieden; das Phosphorpentachlorid verschwindet bis auf einen kleinen Teil vom Boden, ein dickes gelbliches Oel scheidet sich nach oben ab, und es entwickelt sich etwas Chlorwasserstoff. Als dann 3 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss zum Sieden erhitzt wurde, entwickelte sich stetig Chlorwasserstoff, das Oel senkte sich langsam zu Boden und verwandelte sich zum Teil in milchige Kristalle. Nach dreistündigem Sieden wurden noch 10 g fein gepulvertes Phosphorpentachorid hinzugefügt und nochmals 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten hatten sich Kristalle und Oel an der Oberfläche gesammelt, auf dem Boden befand sich noch etwas unverbrauchtes Phosphorpentachlorid. Dieses wurde durch vorsichtigen Zusatz von 10 ccm absolutem Alkohol zerstört. Als nach dem Erkalten auf der Nutsche durch Papier abgesogen wurde, ging das Oel mit dem Chloroform durch; 14 g Kristalle wurden isoliert.

Sowohl den Kristallen wie dem Oel liegt ein Chlor-Hydro-Cinchonin zugrunde :

1) **Kristalle.** Die Kristalle lösen sich spielend in Wasser mit neutraler Reaktion gegen Kongo, aber stark saurer Reaktion gegen Lackmus und scheiden dabei Choroform ab, sind also ein saures Salz mit Kristall-Chloroform.

I. 0,5447 g verloren bei 110° in 3 Stunden 0,1297 g.
II. 0,1495 g choroformfreie Substanz lieferten 0,1655 g AgCl.
III. 0,2646 g choroformfreie Substanz lieferten 0,2916 g AgCl.

$C_{19}H_{23}N_2Cl$, 2HCl, $CHCl_3$ Ber. 23,56 % $CHCl_3$
Gef. 23,28 % $CHCl_3$

$C_{19}H_{23}N_2Cl$, 2HCl Ber. Cl_2 18,31 % Cl_3 27,45 %
Gef. Cl_2 27,38 % 27,27 % Cl_3

Für c = 2,0745 (bezogen auf chloroformfreie Substanz) war in Wasser $[\alpha]_D^{20}$ + 39,7°.

1) COMSTOCKS und KOENIGS, Ber. 25, 1545 (1892).

Die Chlorbestimmung wurde so ausgeführt, dass aus der Lösung des chloroformfreien Salzes in Wasser die Base mit Natronlauge gegen Phenolphtalein gefällt wurde, und in Filtrate davon das Chlor bestimmt wurde; die gefällte Base war wachsartig, liess sich aber aus Aceton umkristallisieren, und gab stark die Chlorreaktion beim Verbrennen auf Kupfer. Es ist auffällig, dass trotzdem die für 3 Cl stimmenden Werte gefunden wurden; von anderer Seite wird geklärt werden, ob vielleicht Chlor in den Chinolinring eingetreten ist.

Durch Umkristallisieren aus siedendem absolutem Alkohol verliert das Salz den Chloroformgehalt und etwa 1 Mol HCl, ohne aber genau den Wert für jonisierbares Chlor zu erreichen, der für das Dihydrochlorid des Chlor-Hydro-Cinchonins gilt.

0,5295 g lieferten 0,4182 g AgCl
$C_{19}H_{23}N_2Cl$, 2HCl Ber. Cl = 18,31 %
Gef. Cl = 19,51 %.
Für c = 2,393 in Wasser war :
$[\alpha]_D^{20} = +55{,}1°$, $[M]_D^{20} + 211°$.

Die Ueberführung dieses Dihydrochlorides in die Desoxy-Verbindung vergl. weiter unten.

Die zugehörige Base wurde aus dem Dihydro-Chlorid hergestellt, indem 8 g in Wasser gelöst und mit der gerade hinreichenden Menge Natronlauge gegen Phenolphtalein gefällt wurde. Die wachsartige Base wurde in Aceton aufgenommen und hinterblieb beim Verdunsten des Acetons als Firnis, der im Vacuumexiccator fest wurde.

Für c = 3,1452 in absolutem Alkohol war $[\alpha]_D^{20} = +42{,}4°$, also war die optische Drehung fast identisch mit der Base aus dem öligen Reaktionsprodukt.

Desoxy-Dihydro-Cinchonin. 8 g aus Alkohol umkristallisiertes Chlor-Hydro-Cinchonin-Dihydrochlorid (ohne Kristall-Chloroform) wurden in 100 ccm Wasser gelöst. Die Reaktion war stark sauer gegen Lackmus, schwach sauer gegen Kongo. 5 Mol Natriumacetat (8 g, wasserfrei) und 1 g 1%iger Palladium-Barium-Katalysator in Pastenform wurden zugesetzt, und darauf im Hydriergefäss nach BUSCH bei Zimmertemperatur hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 460 ccm (berechnet 445 ccm) und war in wenig mehr als einer Stunde beendigt.

Die filtrierte Lösung wurde heiss mit 10%igem Ammoniak gefällt. Die Desoxybase schied sich als braunes Oel ab, verwandelte sich aber beim Stehen unter Wasser in ein kristallinisches Hydrat. Im Vacuumexiccator verlor das Hydrat Wasser und wurde ölig ; an der Luft nahm es wieder Wasser auf und wurde kristallin ; bei 67° schmolzen die Kristalle zu einer trüben Schmelze.

0,4135 g verloren bei 110° 0,0240 g und wurden ölig.

$C_{19}H_{24}N_2$, H_2O.

Ber. 6,04 % H_2O, Gef. 5,80 % H_2O.

Für c = 1,6256 (wasserfrei) in absolutem Alkohol war

$$[\alpha]_D^{20} + 125°, \quad [M]_D^{20} + 351°.$$

Also hat schon die ungereinigte Rohbase dieselbe Drehung, die RABE für reines Desoxy-Hydro-Chinchonin angibt, vergl. Tabelle IV (S. 12).

In verdünnter Salzsäure (3 Mol HCl auf 1 Mol Base) bei c = 1,7074 (wasserfrei) war $[\alpha]_D^{22} + 113{,}8°$, $[M]_D^{22} + 318°$.

Das zugehörige **Dihydrobromid der Rohbase** ist bei weitem nicht so kristallisationsfreudig wie die Dihydrobromide der Chinaalkaloide Tabelle VI (Seite 17).

0,6293 g getrocknete Substanz lieferten 0,5345 g AgBr
0,8809 g getrocknete Substanz lieferten 0,7480 g AgBr.

$C_{19}H_{24}N_2$, 2HBr Ber. 36,16 % Br
Gef. I 36,14 % II 36,14 % Br.

Für c = 6,6779 g in Wasser war

$$[\alpha]_D^{20} + 56{,}2°, \quad [M]_D^{20} + 247°.$$

Zur Prüfung auf optische Reinheit sind grössere Mengen erforderlich, als wir zur Verfügung hatten.

III

Hydrochinin.

Hydrochinin.

Hydrochinin $C_{20}H_{26}O_2N_2, 2H_2O$, wurde von HESSE [1]) aus der Rinde von Cinchona Ledgeriana isoliert und findet sich in Handels-Chinin-Salzen. In den Mutterlaugen von Chininbisulfat reichert es sich an und kann daraus gewonnen werden, nachdem das Chinin durch Oxydation mit Permanganat in alkalilösliche Verbindungen übergeführt worden ist. Vorzuziehen ist aber katalytische Hydrierung von Chinin. Wir verwandten Chininbase, die aus vielfach umkristallisiertem Chininbisulfat durch Fällung mit Ammoniak hergestellt worden war, 9,53 % Wasser enthielt und für c = 1,0000 (wasserfrei) in 97 Vol %igem Alkohol die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{17}$ = — 169° zeigte. Als Katalysator benutzten wir Palladium-Barium-Sulfat und kristallisierten die Hydrobase als Dihydrobromid bis zur Konstanz der optischen Drehung aus Wasser bei höchstens 60° um.

Das **Dihydrobromid des Hydrochinins** ist bei Zimmertemperatur etwa 1 :1 in Wasser löslich und ist das am wenigsten kristallisationsfreudige von den Dihydrobromiden der vier Hydro-Alkaloide. Um schöne Kristallisation zu erzielen, lässt man 50%ige wässerige Lösungen des Hydrobromids im Eisschranke verdunsten, was mehrere Wochen in Anspruch nimmt. Es kristallisiert mit 2 Mol Kristallwasser, gibt aber einen Teil davon an der Luft ab. 0,4822 g (wasserfrei) lieferten 0,3675 g AgBr.

$C_{20}H_{26}O_2N_2$, 2HBr Ber. 32,75 % Br. Gef. 33,44 % Br.

Zwei aufeinanderfolgende Kristallisationen hatten die gleiche spezifische Drehung in Wasser,

Für c = 3,842 g (3,6163) wasserfrei, wurde gefunden
$[\alpha]_D^{20}$ = — 152,7°, $[M]_D^{20}$ = — 745°.

Chinin-Dihydrobromid, aus optisch reiner Base hergestellt, ist weniger leicht löslich in Wasser als Hydrochinin-Dihydrobromid, nämlich bei Zimmertemperatur etwa 1: 5 ; es kristallisiert gleichfalls mit $2H_2O$.

0,4470 g (wasserfrei) lieferten 0,3432 g AgBr.
0,4534 g (wasserfrei) lieferten 0,3490 g AgBr.

---

[1]) B. *14* 1270, 1683 (1881); A. *214*, 1, (1882).

$C_{20}H_{24}O_2N_2$, 2HBr. Ber. 32,88 %,

Gef. I 32,67 %, II. 32,76 % Br.

Für c = 3,5194 g (3,9363 g) in Wasser (wasserfrei) wurden gefunden:

$[\alpha]_D^{25}$ — 181,04° (— 183,6°)

$[M]_D^{25}$ — 884° (— 892°).

Hydrochinin-Monohydrobromid scheidet sich aus warmen, wässerigen Lösungen ölig ab, kann aber gut kristallisiert erhalten werden, wenn man wässerige Lösungen bei Zimmertemperatur verdunsten lässt. Es bildet dann glashelle, rosettenförmig gruppierte Tafeln und Säulen von mehreren Zentimeter Länge.

Es ist bei 20° etwa 1 : 30 in Wasser löslich und kristallisiert mit 2 Mol Wasser.

0,5925 g verloren in 6 Stunden bei 120° 0,0465 g, und nahmen davon aus der Luft bei Zimmertemperatur in 8 Tagen 0,0375 g wieder auf.

$C_{20}H_{26}O_2$ N_2, HBr, $2H_2O$ Ber. 8,13 % H_2O

Gef. 7,78 % H_2O

I. 0,4102 g (wasserfrei) lieferten 0,1912 g AgBr.

II. 0,4944 g (wasserfrei) lieferten 0,2280 g AgBr.

$C_{20}H_{26}O_2$ N_2, HBr. Ber. 19,63 % Br.

Gef. I 19,83 II 19,62 % Br.

Für c = 1,8607 (wasserfrei) in Wasser war

$[\alpha]_D^{20}$ = — 105,6°, $[M]_D^{20}$ = — 430°.

Hydrochinin-Monosulfat kristallisiert aus Wasser mit 8 H_2O, gibt an der Luft leicht 2 H_2O ab. Macht man es bei 110° völlig wasserfrei und setzt es dann bei Zimmertemperatur der Luft aus, so nimmt es begierig 6 H_2O auf:

4,5820 g Monosulfat, lufttrocken, und nach mikroskopischer Prüfung unverwittert, verloren bei 100° im Vacuum von 100 mm Quecksilber 0,5850 g und nahmen bei Zimmertemperatur in wassergesättigter Luft ebensoviel wieder auf.

$(C_{20}H_{26}O_2$ $N_2)_2$. H_2SO_4. $6H_2O$ Ber. 12,59 %,

Gef. 12,77 % H_2O.

0,5000 g Monosulfat mit 6 H_2O, in 3,75 ccm n/1 - Salzsäure und Wasser bis zum Gesamtgewichte von 25 g gelöst, drehten im 200 mm-Rohr bei 20° und Natrium-Licht um 7° nach links,

$[\alpha]_D^{20}$ = — 178°.

IV

Hydrochinidin.

Hydrochinidin.

Hydrochinidin, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, ist ein wenig bekanntes Alkaloid der Chinarinde. Es findet sich in Chinidin des Handels und wurde daraus erstmals von FORST und BOEHRINGER [1]) nach derselben Methode wie auch andere Hydro-Alkaloide isoliert. Sie oxydierten die Vinylbasen mit Kaliumpermanganat unter Bedingungen, bei denen die Hydrobasen nicht angegriffen werden, entfernten die alkalilöslichen Oxydationsprodukte und behielten das Hydrochinidin zurück.

Bei Umkristallisieren von Handels-Chinidin-Sulfat oder -Hydrochlorid aus Wasser oder Alkohol reichert sich das Hydrochinidin in der Mutterlauge an [2]), doch ist es ohne Anwendung von Kaliumpermanganat nur bei Einsatz technischer Mengen möglich, so Hydrochinidin rein darzustellen.

Die beste Darstellungsmethode für Hydrochinidin ist die der katalytischen Hydrierung von Chinidin [3]); wir wandten sie auf optisch reines Chinidin [4]) an, $[\alpha] = +265°$ für die wasserfreie Base bei c = 1,0000 g in 97 Vol. %igem Alkohol, indem wir Palladium-Bariumsulfat als Katalysator benutzten, verwandelten die Rohbase in das Dihydrobromid und kristallisierten dieses bis zur Konstanz der optischen Drehung aus Wasser bei höchstens 60° um. Aus wässeriger Salzlösung fällt Hydrochinidinbase auf Zusatz von Alkalien oder Ammoniak in der Wärme schön kristallinisch aus. Die Fällung entält 2½ Mol Kristallwasser:

$C_{20}H_{26}O_2N_2$, 2 ½ H_2O Gef. 12,17 % H_2O, Ber. 12,11 % H_2O.

Das Dihydrobromid des Hydrochinidins, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, 2 HBr, ist bis jetzt noch nicht beschrieben. Es ist in Wasser bei Zimmertemperatur etwa 1:8, in der Wärme viel leichter löslich, und kristallisiert daraus in schönen Nadeln. Lösungen von 4 bis 10% in Wasser opalisieren etwas, weil wegen der Hydrolyse sich eine Spur von dem schwer löslichen Monohydrobromid ausscheidet; beim Erwärmen, oder beim Verdünnen mit Wasser, oder auf Zusatz von wenig Säure werden die Lösungen blank. Zur Bestimmung der optischen Drehung wurde jeweils ein wenig Bromwasserstoffsäure zugesetzt, und zwar auf 25 ccm Lösung 2 Tropfen 25%ige wässerige Bromwasserstoffsäure; infolgedessen sind die von uns für Hydrochinidindihydrobromid ermittelten Drehwerte nicht streng vergleichbar mit denen für die Dihydrobromide der übrigen 7 Chinaalkaloide, die wir bestimmt haben. Wir haben das Dihydrobromid aus Rohbase, die durch Hydrierung von 50 g optisch reinem Chinidin erhalten wurde, fraktio-

1) B. *14*, 1954 (1881); *15*, 520, 1656 (1882).
2) HESSE, B. *15*, 855, 3010 (1882).
3) HEIDELBERGER & JACOBS, Americ. *41*, 817 (1919).
4) Chinidin wird aus den Endlaugen der Nebenalkaloidfabrikation als Jodid, besser als Rhodanid gefällt, und als Bitartrat durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt.

niert, kristallisiert, indem wir die erste Fraktion aus Wasser umkristallisierten, aus der Mutterlauge der Umkristallisation die aus der ersten Mutterlauge mit Ammoniak gefällte Base nach Neutralisation mit 25%iger Bromwasserstoffsäure gegen Kongo kristallisieren liessen, diese Kristallisation wieder aus Wasser umkristallisieren, und aus der Mutterlauge dieser zweiten Umkristallisation die aus der zweiten Mutterlauge gefällte Base als Dihydrobromid kristallisieren liessen usw. Die Drehung der aufeinander folgenden 7 Kristallisationen in Wasser, jeweils nach Zusatz von 2 Tropfen 25%iger Bromwasserstoffsäure zu 25 ccm Lösung, war folgende:

N° der Kristallisation	c für wasserfreies Dihydrobromid	Temperatur	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
1	3,6583	22°	+ 195,5°	+ 954°
2	3,6563	22°	+ 197,6°	+ 964°
3	3,6604	27°	+ 196,5°	+ 959°
4	3,6491	24°	+ 196,9°	+ 961°
5	3,6836	25°	+ 193,2°	+ 943°
6	3,6776	23°	+ 194,4°	+ 949°
7	3,5914	24°	+ 194,2°	+ 948°
Mittel	3,6628	24°	+ 196°	+ 953°
			$\pm$ 2°	$\pm$ 11°

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich als mittlerer Fehler, herrührend aus der präparativen Reindarstellung und der optischen Messung, für die spezifische Drehung etwas mehr als 1 % ;die gleiche Fehlergrenze gilt für die übrigen in dieser Arbeit enthaltenen Zahlenwerte für das optische Drehvermögen, ausser vielleicht für Chinidin.

Das Dihydrobromid des Dihydrochinidins kristallisiert aus Wasser mit $2\frac{1}{2}$ Mol H_2O, nimmt aber bei 110° getrocknet an der Luft nur 2 Mol Wasser wieder auf.

a) Wassergehalt lufttrockner Substanz, jeweils von verschiedenen Kristallfraktionen :

1) 0,8995 g verloren bei 110° 0,0795 g = 8,84 %,
2) 0,4420 g » » 110° 0,0393 g = 8,89 %,
3) 0,9325 g » » » 0,0820 g = 8,79 %,
4) 0,7070 g » » » 0,0640 g = 9,07 %,
5) 0,6703 g » » » 0,0550 g = 8,21 %,
6) 0,7175 g » » » 0,0600 g = 8,36 %,
7) 0,1645 g » » » 0,0135 g = 8,21 %.

b) Wasseraufnahme bei 110° getrockneter Substanz :

0,8200 g nahmen an der Luft auf 0,0590 g = 6,71 %, bezogen auf wasserhaltige Substanz.

Ber. für $2\frac{1}{2}$ H_2O 8,42 %.
2 H_2O 6,88 %

0,4455 g Dihydrobromid (wasserfrei) lieferten 0,3490 g AgBr
$C_{20}H_{26}O_2N_2$, 2HBr. Ber. 32,75 % Br., Gef. 32,65 % Br.

Das Dihydrobromid des **Chinidins,** aus optisch reinem Chinidin dargestellt, ist in Wasser ein wenig schwerer löslich als das des Hydrochinidins, bei Zimmertemperatur etwa 1 : 10, und kristallisiert aus Wasser gleichfalls mit $2H_2O$.

0,4914 g (0,4834 g) lufttrockene Substanz verloren bei 110° 0,0380 (0,0376) g.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$, 2HBr, $2H_2O$ Ber. 6,88 % H_2O
Gef. I 7,73 %, II 7,78 % H_2O.

Für c = 3,6163 g, wasserfreie Substanz in Wasser wurde gefunden :

$$[\alpha]_D^{20} + 209,5° \quad (+ 210,7)$$

$$[M]_D^{20} + 1018° \quad (+ 1024°).$$

Curriculum vitae.

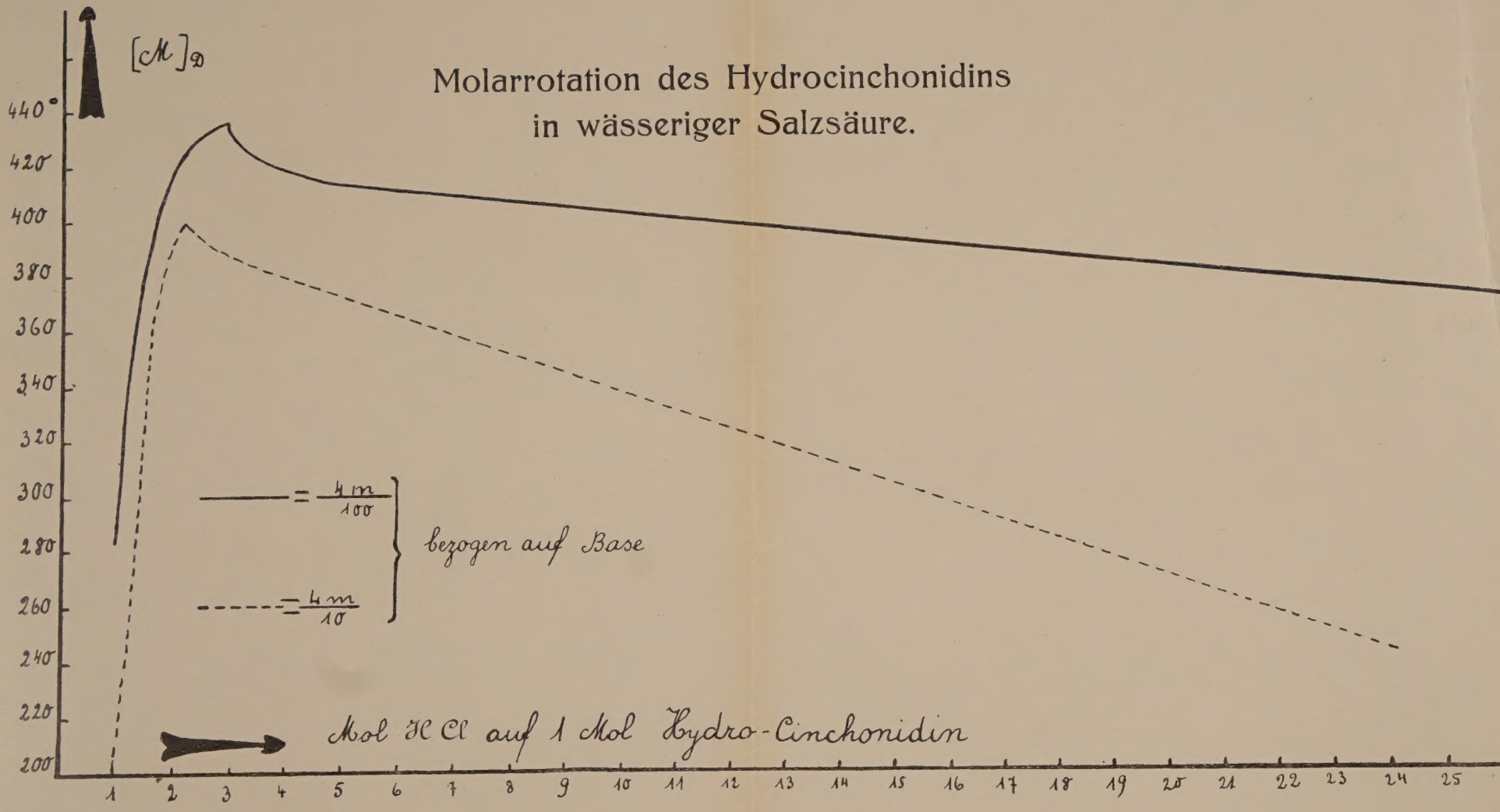
Ich Nuhim (Nahum) Fidelman wurde in Capresti (Bessarabien), Rumänien am 8. Dezember 1895 als Sohn des Schneiders Duvid Fidelman und dessen Gattin Liba geb. Mitelman geboren; dort bin ich auch heimatberechtigt.

Ich habe in Odessa das Gymnasium besucht; mein Studium wurde aber durch den Krieg unterbrochen. Nach Beendigung des Krieges nahm ich meine Studien wieder auf und bereitete mich zur Maturität vor, welche ich im Juli 1921 in Kischinew bestand. Wintersemester 1925 wurde ich an der Universität Basel immatrikuliert. Am 1. November 1928 legte ich die pharmazeutisch-naturwissenschaftliche Prüfung und am 30. April 1930 die pharmazeutische Fachprüfung ab.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten :

Bernoulli, Casparis, Doerr, Emde, Fichter, Hagenbach, Häfliger, Kreis, Rupe, Senn, Vischer und Zörnig.

Allen diesen Herren danke ich für die empfangenen Anweisungen und Förderungen bestens.


Molarrotation des Hydrocinchonidins
in wässeriger Salzsäure.
$[M]_D$
440°
420
400
380
360
340
320
300
280
260
240
220
200
= 4 m / 100
= 4 m / 10
bezogen auf Base
Mol HCl auf 1 Mol Hydro-Cinchonidin
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25